

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,088 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0,125 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*), еквивалентен на 0,088 mg прамипексол (*pramipexole*).

Внимание:

Дозите прамипексол, публикувани в литературата се отнасят за неговата сол. Поради това дозите ще бъдат изразявани по-долу като прамипексол база и като прамипексол под формата на сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките са бели, плоски, кръгли и имат вдлъбнат релефен код (от едната страна код Р6, а от другата страна символа на компанията Boehringer Ingelheim).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MIRAPEXIN е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на идиопатична болест на Parkinson самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става непостоянен и се наблюдават флукуации в терапевтичния ефект (флукуации при изчерпване на дозата или “on off” флукуации).

MIRAPEXIN е предназначен за симптоматично лечение при възрастни на умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойни крака в дози до 0,54 mg база (0,75 mg сол) (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Болест на Parkinson

Дневната доза се разпределя поравно на три отделни приема.

Начално лечение:

Дозата трябва постепенно да се повишава, като се започне с 0,264 mg база (0,375 mg сол) дневно, след което се увеличава на всеки 5 - 7 дни. Ако при пациента не се установяват непоносими нежелани лекарствени реакции, дозата следва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

Схема на дозиране на MIRAPEXIN чрез повишаване на дозите				
Седмица	Доза (mg база)	Обща дневна доза (mg база)	Доза (mg сол)	Обща дневна доза (mg сол)
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

Ако се налага по-нататъшно увеличаване на дозата, дневната доза следва да се повишава с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,3 mg база (4,5 mg сол). Все пак трябва да се отбележи, че случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,5 mg (сол) на ден (вж. точка 4.8).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната доза прамипексол трябва да бъде в рамките на 0,264 mg база (0,375 mg сол) до максимална доза 3,3 mg база (4,5 mg сол) дневно. По време на основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,1 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата следва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и появата на нежелани реакции. В клинични изпитвания около 5% от пациентите са получавали дози под 1,1 mg база (1,5 mg сол). При напреднала болест на Parkinson дози прамипексол по-високи от 1,1 mg база (1,5 mg сол) на ден може да са подходящи за болни, при които ще бъде намалявана дозата на леводопа. Препоръчва се дозировката на леводопа да се понижава, както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с MIRAPEXIN, в зависимост от реакциите на отделните пациенти (вж. точка 4.5).

Прекратяване на лечението:

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром. Прамипексол трябва да бъде намаляван постепенно с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се редуцира до 0,54 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,264 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречни увреждания:

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. За започване на лечението се препоръчва следната схема на дозиране:

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min не е необходимо намаляване на дневната доза или на честотата на прилагане.

При пациенти с креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min, началната дневна доза MIRAPEXIN трябва да се разпредели в два отделни приема, като се започне с 0,088 mg база (0,125 mg сол) два пъти дневно (0,176 mg база/0,25 mg сол дневно). Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1,57 mg прамипексол база (2,25 mg сол).

При пациенти с креатининов клирънс под 20 ml/min дневната доза на MIRAPEXIN се прилага веднъж дневно, с начална доза от 0,088 mg база (0,125 mg сол) дневно. Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1,1 mg прамипексол база (1,5 mg сол).

Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, дневната доза на MIRAPEXIN трябва да бъде понижена с толкова процента, с колкото се е понижил креатининовия клирънс, т.е. при спадане на креатининовия клирънс с 30%, дневната доза MIRAPEXIN трябва да бъде понижена с 30%. Дневната доза може да се раздели на два отделни приема при креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min и да се приема еднократно при креатининов клирънс под 20 ml/min.

Пациенти с чернодробни увреждания:

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на MIRAPEXIN обаче не е проучено.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN при деца под 18 години не са установени.

Употребата на MIRAPEXIN при болест на Parkinson няма практическо приложение в педиатричната популация.

Синдром на неспокойни крака

Препоръчаната начална доза MIRAPEXIN е 0,088 mg база (0,125 mg сол), приемана един път дневно 2-3 часа преди лягане. При пациенти, нуждаещи се от допълнително облекчаване на симптоматиката, дозата може да бъде увеличена на всеки 4-7 дена до максимална доза 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден (както е показано в таблицата по-долу).

Схема на дозиране на MIRAPEXIN		
Стъпки на титриране	Веднъж дневно Вечерна доза (mg база)	Веднъж дневно Вечерна доза (mg сол)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* ако е необходимо		

Степента на повлияване на пациента трябва да се оцени след 3 месеца лечение и необходимостта от продължаване на лечението трябва да се преразгледа. Ако лечението е прекъснато повече от няколко дни, то трябва да започне отново с титриране на дозата, както е изложено по-горе.

Прекратяване на лечението

Тъй като дневната доза за лечение на Синдром на неспокойни крака няма да надвишава 0,54 mg база (0,75 mg сол) MIRAPEXIN може да бъде прекратен без да се намалява постепенно. По време на 26-седмично плацебо контролирано изпитване, при 10% (14 от 135) от пациентите е наблюдаван ребаунд на Синдрома на неспокойните крака (влошаване на тежестта на симптомите в сравнение с изходното ниво), след рязко прекратяване на лечението. Установено е, че този ефект е сходен при всички дози.

Пациенти с бъбречни увреждания

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. При пациенти с креатининов клирънс над 20 ml/min не е необходимо понижаване на дневната доза.

Употребата на MIRAPEXIN не е проучена при пациенти на хемодиализа или при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Пациенти с чернодробни увреждания

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на MIRAPEXIN при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Синдром на Tourette

Педиатрична популация

MIRAPEXIN не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години, тъй като ефикасността и безопасността при тази популация не са установени. MIRAPEXIN не трябва да бъде прилаган на деца или юноши със синдром на Tourette, поради отрицателното съотношение полза/риск при това заболяване (вж точка 5.1).

Начин на приложение

Таблетките се приемат през устата, като се гълтат с течност и могат да се приемат както с храна, така и без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва MIRAPEXIN на пациенти с бъбречно увреждане за лечение на болест на Parkinson, се препоръчва понижаване на дозата като се следват указанията в точка 4.2.

Халюцинации

Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни).

Дискинезия

При напреднала болест на Parkinson при комбинирано лечение с леводопа е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата MIRAPEXIN. При появата им трябва да се намали дозата на леводопа.

Епизоди на внезапно заспиване и сомнолентност

Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Parkinson. В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на терапия с MIRAPEXIN. Пациентите, при които се появяват сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат да шофират или работят с машини. В допълнение трябва да се има предвид намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.5, 4.7 и 4.8).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че могат да се появят поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Мания и делириум

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на мания и делириум. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че при пациенти, лекувани с прамипексол може да възникнат мания и делириум. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Пациенти с психотични нарушения

Пациентите с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти само в случаите, когато очакваната полза е по-голяма от потенциалния риск. Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Офталмологични прегледи

Препоръчват се офталмологични прегледи на редовни интервали или при поява на аномалии в зрението.

Тежко сърдечно-съдово заболяване

При тежко сърдечно-съдово заболяване лекарството трябва да се прилага внимателно. Препоръчва се мониториране на кръвното налягане, особено при започване на лечението, поради риск от ортостатична хипотония във връзка с лечението с допаминергични лекарства.

Невролептичен малигнен синдром

Симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром, са описани при внезапното спиране на допаминергичното лечение (вж. точка 4.2).

Влошаване

Има сведения в литературата, които показват че лечението на Синдром на неспокойни крака с допаминергични лекарствени продукти може да доведе до влошаване.

Влошаването се свързва с по-ранно начало на симптоматиката вечер (или дори следобед), нарастване на симптомите и разпространето им до включване на други крайници.

Влошаването е специално изследвано в контролирано клинично изпитване с продължителност 26 седмици. Влошаване е наблюдавано при 11,8% от пациентите в групата, лекувана с прамипексол (N = 152) и 9,4% от пациентите в групата, лекувана с плацебо (N = 149). Анализът по Kaplan-Meier за времето до настъпване на влошаване, не показва значима разлика между групите, лекувани с прамипексол и плацебо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързване с плазмения протеин

Прамипексол се свързва в много ниска степен с плазмени протеини (< 20%) и при хора претърпява малка биотрансформация. Поради това не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, повлияващи свързването с плазмени протеини или елиминирането чрез биотрансформация. Тъй като антихолинергичните лекарства се елиминират главно посредством биотрансформация, възможността за взаимодействие с тях е ограничена, но не са проведени проучвания в тази насока. Няма фармакокинетично взаимодействие със сележилин и леводопа.

Инхибитори/конкуренти на активния път за елиминиране през бъбреците

Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол с приблизително 34%, вероятно поради инхибиране на катйонната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради това лекарствени продукти, които са инхибитори на този активен път за елиминиране през бъбреците или, които се елиминират посредством него, такива като циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, хинин и прокаинамид могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което да се понижи клирънсът на прамипексол. Понижаване на дозата на прамипексол следва да се има предвид при едновременна употреба на тези лекарствени продукти с MIRAPEXIN.

Комбинация с леводопа

Когато MIRAPEXIN се дава в комбинация с леводопа се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозировката на другите антипаркинсонови лекарствени продукти докато се повишава дозата на MIRAPEXIN.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.4 , 4.7 и 4.8).

Антипсихотични лекарствени продукти

Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.4), ако могат да се очакват антагонистични ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът при хора по време на бременност и кърмене не е проучен. Прамипексол не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (вж. точка 5.3).

MIRAPEXIN не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на фетуса.

Кърмене

Тъй като лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин при хора, се очаква спиране на кърмата. Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на прамипексол в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с активното вещество радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата.

Тъй като липсват данни при хора, MIRAPEXIN не бива да се прилага в периода на кърмене. При наложителна употреба, трябва да се преустанови кърменето.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта върху фертилитета при хора. При проучвания при животни прамипексол повлиява еструс циклите и намалява фертилитета при женските, както се очаква за допаминов агонист. Тези проучвания не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета при мъжките.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRAPEXIN може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с MIRAPEXIN, при които се наблюдава сънливост и/или внезапно заспиване през деня, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не упражняват дейности, при които нарушената бдителност би изложила тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (например работа с машини) до изчезването на тези повтарящи се епизоди и сънливост (вж. също точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Очаквани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са очаквани при употреба на MIRAPEXIN: патологични сънища, амнезия, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване,

хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт, сърдечна недостатъчност, объркване, запек, делириум, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, мания, гадене, параноя, периферен оток, пневмония, сърбеж, обрив и други реакции на свръчувствителност, безпокойство, сънливост, епизоди на внезапно заспиване, синкоп, зрително нарушение, включително диплопия замъглено виждане и намалена зрителна острота, повръщане, понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото.

Въз основа на анализи на сборни плацебо контролирани проучвания, в които са участвали 1923 пациенти на прамипексол и 1354 пациента на плацебо, нежелани лекарствени реакции са съобщавани често и в двете групи. 63% от пациентите на прамипексол и 52% от пациентите на плацебо съобщават поне една нежелана лекарствена реакция.

Таблицы 1 и 2 показват честотата на нежелани лекарствени реакции от плацебо-контролирани клинични проучвания при болест на Parkinson и Синдром на неспокойни крака. Нежеланите лекарствени реакции, показани в тези таблици са онези събития, които се появяват при 0,1% или повече от пациентите, лекувани с прамипексол и са съобщавани значително по-често при пациенти, приемащи прамипексол в сравнение с плацебо, или където събитието се смята за клинично свързано. Болшинството от нежеланите лекарствени реакции са леки до средно-тежки, като обикновено започват в началото на терапията и има тенденция да изчезват, дори когато терапията е продължена.

В рамките на системно-органните класове, нежеланите лекарствени реакции са изброени според честотата (броя пациенти, при които се очаква да се прояви реакцията), като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Най-чести нежелани реакции при Паркинсонова болест

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с болест на Parkinson, по-често при лечение с прамипексол в сравнение с плацебо, са гадене, дискинезия, хипотония, замаяност, сънливост, безсъние, запек, халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост нарастват при дози по-високи от 1,5 mg прамипексол сол на ден (вж. точка 4.2). По-честа нежелана реакция при комбинация с леводопа е дискинезията. В началото на лечението може да се наблюдава поява на хипотония, особено при бързо титриране на дозата прамипексол.

Таблица 1: Болест на Parkinson

Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости, обърканост, халюцинации, безсъние
Нечести	склонност към преяждане ¹ , прекомерна склонност към пазаруване, налудничавост, хиперфагия ¹ , хиперсексуалност, нарушение на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство, делириум
Редки	мания
Нарушения на нервната система	
Много чести	замаяност, дискинезия, сънливост
Чести	главоболие
Нечести	амнезия, хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Чести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Чести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора, периферен оток
Изследвания	
Чести	понижаване на теглото, включително понижен апетит
Нечести	покачване на теглото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 2 762 пациенти с Болестта на Parkinson, лекувани с прамипексол.

Синдром на неспокойни крака, най-чести нежелани реакции

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти със Синдром на неспокойни крака, лекувани с прамипексол, са гадене, главоболие, замаяност и умора. Гадене и умора се съобщават по-често при жени, лекувани с MIRAPEXIN (съответно 20,8% и 10,5%) в сравнение с мъже (съответно 6,7% и 7,3%).

Таблица 2: Синдром на неспокойни крака

Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	Пневмония ¹
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон, ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, безсъние
Нечести	поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт ¹ , обърканост, налудничавост ¹ , халюцинации, хиперфагия ¹ , нарушение на либидото, параноя ¹ , безпокойство, мания ¹ , делириум ¹
Нарушения на нервната система	
Чести	замаяност, главоболие, сънливост
Нечести	амнезия ¹ , дискинезия, хиперкинезия ¹ , епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Нечести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Нечести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора
Нечести	периферен оток
Изследвания	
Нечести	понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 1 395 пациенти със Синдром на неспокойни крака, лекувани с прамипексол.

Сънливост

Прамипексол е свързан често със сънливост и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (вж. също точка 4.4).

Нарушения в либидото

Прамипексол може да бъде свързан нечесто с нарушения в либидото (повишаване или понижаване).

Нарушения в контрола на импулсите

Патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN. (вж. точка 4.4).

В ретроспективен скрининг на представителна извадка и проучване случай-контрола, включващи 3090 пациенти с паркинсонова болест 13,6% от всички пациенти, подложени на допаминергично лечение или не-допаминергично лечение имат симптоми на нарушение в контрола на импулсите в периода на последните шест месеца. Наблюдаваните прояви включват патологична склонност към хазарт, прекомерна склонност към пазаруване, компулсивно преяждане и натрапчиво сексуално поведение (повишена сексуалност). Възможните независими рискови фактори за нарушения в контрола на импулсите включват допаминергично лечение и по-високи дози на допаминергично лечение, по-млада възраст (≤ 65 години), безбрачие и съобщена фамилна анамнеза за склонност към хазарт.

Сърдечна недостатъчност

По време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит е съобщавана сърдечна недостатъчност при пациенти с прамипексол. По време на фармакоепидемиологичните проучвания, приложението на прамипексол е свързано с повишен риск от сърдечна недостатъчност в сравнение с неприлагането на прамипексол (наблюдавана степен на риска 1.86; 95% CI, 1,21-2,85).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с тежки случаи на предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, съответстващи на фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, възбуда и хипотония. Не е установен антидот при предозиране с допаминов агонист. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система може да се приложат невролептици. При предозиране може да са необходими общи поддържащи мероприятия в комбинация със стомашна промивка, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови лекарства, допаминови агонисти, АТС код: N04BC05

Механизъм на действие

Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D2 допаминовите рецептори, и по-специално има афинитет към техния подтип D3, и има пълна вътрешна активност.

Прамипексол облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучвания при животни сочат, че прамипексол инхибира синтеза, отделянето и метаболизма на допамина.

Механизмът на действие на прамипексол като средство за лечение на Синдром на неспокойни крака е неизвестно. Неврофармакологични доказателства предполагат първично включване на допаминергичната система.

Фармакодинамични ефекти

При доброволци е наблюдавано доза-зависимо намаление на пролактин. При клинично изпитване със здрави доброволци, в което MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване се титрират по-бързо (на всеки 3 дни) от препоръчаните до 3,15 mg прамипексол база (4,5 mg сол) на ден, е наблюдавано повишаване на кръвното налягане и ускоряване на сърдечния ритъм. Такива ефекти не се наблюдават при изпитване с пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност при болест на Parkinson

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Parkinson. Проведени са плацебо-контролирани клинични проучвания, включващи 1 800 пациента в стадий на заболяване I-V по Hoehn и Yahr, лекувани с прамипексол. Извън тях, около 1 000, които са били в напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от моторни усложнения.

Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала болест на Parkinson се поддържа в контролирани клинични проучвания за период от около шест месеца. В отворени допълнителни проучвания за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността.

При контролирано двойно сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, начална терапия с прамипексол значимо отлага настъпването на моторни усложнения и сравнено с начална терапия с леводопа редуцира тяхната поява. Това отлагане на моторните усложнения при прамипексол следва да се балансира спрямо по-голямото подобрение на моторната функция при леводопа (измерено чрез средната промяна по UPDR-скала). Общата честота на халюцинации и сънливост принципно е по-висока във фазата на увеличаване на дозата при групата с прамипексол. Въпреки това, не е имало значителна разлика през поддържащата фаза. Тези данни трябва да се имат предвид при започване на лечението с прамипексол при пациенти с болест на Parkinson.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Клинична ефикасност и безопасност при Синдром на неспокойни крака

Ефикасността на прамипексол е оценена в четири плацебо-контролирани клинични проучвания при приблизително 1000 пациента с умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойни крака.

Първичните крайни резултати за ефикасност са средната разлика от началните стойности, измерена по Оценъчната скала на Синдром на неспокойните крака (IRLS) и по Общо клинично впечатление за подобрението (CGI-I). И за двете първични крайни точки са наблюдавани статистически значими разлики в групите на прамипексол с дози 0,25 mg, 0,5 mg и 0,75 mg прамипексол сол в сравнение с плацебо. След 12 седмици на лечение началните стойности по IRLS резултат са подобрени от 23,5 на 14,1 точки за плацебо и от 23,4 на 9,4 точки за прамипексол (комбинирани дози). Коригираната средна разлика е -4,3 точки (CI 95% -6,4; -2,1 точки, $p < 0,0001$). Степените на отговор по CGI-I (подобрена, много подобрена) са 51,2% и 72,0% съответно за плацебо и прамипексол (разлика 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$). Ефикасността е наблюдавана след първата седмица на лечение с 0,088 mg база (0,125 mg сол) на ден.

В плацебо-контролирано полисомнографско проучване за период от 3 седмици MIRAPEXIN значимо намалява броя на периодичните движения на крайниците по време на покой в легло.

Дългосрочната ефикасност е оценена в плацебо контролирано клинично изпитване. След 26-седмичен период на лечение, се наблюдава коригирано средно намаление на общия скор по IRLS от 13,7 и 11,1 точки, съответно в групата, лекувана с прамипексол и тази, лекувана с плацебо, със статистически значима ($p = 0,008$) средна разлика при лечението от -2,6. Степента на повлияване по CGI-I –(с изразено подобрене; със силно изразено подобрене) е 50,3 % (80 от 159) и 68,5 % (111 от 162) съответно при групите, лекувани с плацебо и прамипексол ($p=0,001$), което съответства на брой, нуждаещи се от лечение (NNT) пациенти - 6 (95%CI: 3,5; 13,4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при Синдром на неспокойните крака (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Клинична ефикасност и безопасност при синдром на Tourette

Ефикасността на прамипексол (0,0625-0,5 mg на ден) при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години със синдром на Tourette, е оценена чрез 6-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване с променлива доза. Рандомизирани са общо 63 пациенти (43 на прамипексол, 20 на плацебо). Първичната крайна точка е промяната на Общия тик скор (Total Tic Score (TTS)) по Скалата Yale за глобалната тежест на тиковите (Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)), в сравнение с изходното ниво. Не е установена разлика между прамипексол и плацебо както по отношение на първичната крайна точка, така и по отношение на никоя от вторичните крайни точки за ефикасност, включително Общия YGTSS скор, Общото впечатление на пациента за подобрене (Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)), Клиничното общо впечатление за подобрене (Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)), или Клиничните общи впечатления за тежестта на заболяването (Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S)). Нежелани събития, възникнали при най-малко 5% от пациентите в групата на прамипексол, и по-чести при пациентите лекувани с прамипексол, в сравнение с пациентите на плацебо, са: главоболие (27,9%, плацебо - 25%), сънливост (7,0%, плацебо – 5,0%), гадене (18,6%, плацебо – 10,0%), повръщане (11,6%, плацебо – 0,0%), болка в горната абдоминална област (7,0%, плацебо – 5,0%), ортостатична хипотония (9,3%, плацебо – 5,0%), миалгия (9,3%, плацебо - 5,0%), нарушения на съня (7,0%, плацебо – 0,0%), диспнея (7,0%, плацебо – 0,0%), инфекция на горните дихателни пътища (7,0%, плацебо – 5,0%). Други значими нежелани събития, водещи до прекъсване на лечението при пациентите, приемащи прамипексол, са състояние на обърканост, смущения в говора и влошаване на състоянието (вижте точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прамипексол се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е повече от 90% и максимални плазмени концентрации се достигат между 1 и 3 часа. Приемът с храна не намалява степента на абсорбция на прамипексол, но понижава нейната скорост. Прамипексол е с линейна кинетика и с малки различия в плазмените концентрации при различните пациенти.

Разпределение

Свързването на прамипексол с протеините при хора е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (около 8 пъти по-високи от тези в плазмата).

Биотрансформация

Прамипексол се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

Елиминиране

Основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на непроменен прамипексол. Приблизително 90% от белязаната с ¹⁴C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2% се откриват във фекалиите. Тоталният клирънс на прамипексол е около 500 ml/min, а бъбречният клирънс - приблизително 400 ml/min. Времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно приложение показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система и вероятно се дължат на прекалено силен фармакодинамичен ефект на прамипексол.

При малки прасенца е наблюдавано понижаване на диастолното и систолно налягане и на сърдечната честота, а тенденция за хипотоничен ефект е забелязана при маймуни.

Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на прамипексол по отношение на бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени.

При плъхове е наблюдавано забавяне на половото развитие (т.е. разделяне на препуциума и вагинално отваряне). Значението при хора не е известно.

Прамипексол не е генотоксичен. При проучвания за карциногенен потенциал мъжки плъхове развиват хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на прамипексол върху пролактина. Тази находка не е релевантна към клиничната употреба. Същото проучване показва, че в дози 2 mg/kg (сол) и по-високи от тях прамипексол се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Последната находка не се среща при пигментирани плъхове и не е наблюдавана при 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки албиноси, както и при нито един от другите изследвани видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
царевично нишесте
силициев диоксид, безводен
повидон К 25
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхраняват над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

6.5 Данни за опаковката

ОРА/алуминий/PVC алуминиеви блистери
Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки.
Картонени кутии, съдържащи 3 или 10 блистера (30 или 100 таблетки)

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/001-002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 23 февруари 1998
Дата на последно подновяване: 23 февруари 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,18 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0,25 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*), еквивалентен на 0,18 mg прамипексол (*pramipexole*).

Внимание:

Дозите прамипексол, публикувани в литературата се отнасят за неговата сол. Поради това дозите ще бъдат изразявани по-долу като прамипексол база и като прамипексол под формата на сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките са бели, плоски, елипсовидни, с делителна черта от двете страни и имат вдлъбнат релефен код (от едната страна код P7, а от другата страна символа на компанията Boehringer Ingelheim).

Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MIRAPEXIN е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на идиопатична болест на Parkinson самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става непостоянен и се наблюдават флукуации в терапевтичния ефект (флукуации при изчерпване на дозата или “on off” флукуации).

MIRAPEXIN е предназначен за симптоматично лечение при възрастни на умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойни крака в дози до 0,54 mg база (0,75 mg сол) (вж. Точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Болест на Parkinson

Дневната доза се разпределя поравно на три отделни приема.

Начално лечение:

Дозата трябва постепенно да се повишава, като се започне с 0,264 mg база (0,375 mg сол) дневно, след което се увеличава на всеки 5 – 7 дни. Ако при пациента не се установяват непоносими нежелани лекарствени реакции, дозата следва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

Схема на дозиране на MIRAPEXIN чрез повишаване на дозите				
Седмица	Доза (mg база)	Обща дневна доза (mg база)	Доза (mg сол)	Обща дневна доза (mg сол)
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

Ако се налага по-нататъшно увеличаване на дозата, дневната доза следва да се повишава с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,3 mg база (4,5 mg сол). Все пак трябва да се отбележи, че случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,5 mg (сол) на ден (вж. Точка 4.8).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната доза прамипексол трябва да бъде в рамките на 0,264 mg база (0,375 mg сол) до максимална доза 3,3 mg база (4,5 mg сол) дневно. По време на основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,1 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата следва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и появата на нежелани реакции. В клинични изпитвания около 5% от пациентите са получавали дози под 1,1 mg база (1,5 mg сол). При напреднала болест на Parkinson дози прамипексол по-високи от 1,1 mg база (1,5 mg сол) на ден може да са подходящи за болни, при които ще бъде намалявана дозата на леводопа. Препоръчва се дозировката на леводопа да се понижава, както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с MIRAPEXIN, в зависимост от реакциите на отделните пациенти (вж. точка 4.5).

Прекратяване на лечението:

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром. Прамипексол трябва да бъде намаляван постепенно с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се редуцира до 0,54 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,264 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. Точка 4.4).

Пациенти с бъбречни увреждания:

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. За започване на лечението се препоръчва следната схема на дозиране:

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min не е необходимо намаляване на дневната доза или на честотата на прилагане.

При пациенти с креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min, началната дневна доза MIRAPEXIN трябва да се разпредели в два отделни приема, като се започне с 0,088 mg база (0,125 mg сол) два пъти дневно (0,176 mg база/0,25 mg сол дневно). Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1,57 mg прамипексол база (2,25 mg сол).

При пациенти с креатининов клирънс под 20 ml/min дневната доза на MIRAPEXIN се прилага веднъж дневно, с начална доза от 0,088 mg база (0,125 mg сол) дневно. Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1,1 mg прамипексол база (1,5 mg сол).

Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, дневната доза на MIRAPEXIN трябва да бъде понижена с толкова процента, с колкото се е понижил креатининовия клирънс, т.е. при спадане на креатининовия клирънс с 30%, дневната доза MIRAPEXIN трябва да бъде понижена с 30%. Дневната доза може да се раздели на два отделни приема при креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min и да се приема еднократно при креатининов клирънс под 20 ml/min.

Пациенти с чернодробни увреждания:

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на MIRAPEXIN обаче не е проучено.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN при деца под 18 години не са установени. Употребата на MIRAPEXIN при болест на Parkinson няма практическо приложение в педиатричната популация.

Синдром на неспокойни крака

Препоръчаната начална доза MIRAPEXIN е 0,088 mg база (0,125 mg сол), приемана един път дневно 2-3 часа преди лягане. При пациенти, нуждаещи се от допълнително облекчаване на симптоматиката, дозата може да бъде увеличена на всеки 4-7 дена до максимална доза 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден (както е показано в таблицата по-долу).

Схема на дозиране на MIRAPEXIN		
Стъпки на титриране	Веднъж дневно Вечерна доза (mg база)	Веднъж дневно Вечерна доза (mg сол)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* ако е необходимо		

Степента на повлияване на пациента трябва да се оцени след 3 месеца лечение и необходимостта от продължаване на лечението трябва да се преразгледа. Ако лечението е прекъснато повече от няколко дни, то трябва да започне отново с титриране на дозата, както е изложено по-горе.

Прекратяване на лечението

Тъй като дневната доза за лечение на Синдром на неспокойни крака няма да надвишава 0,54 mg база (0,75 mg сол) MIRAPEXIN може да бъде прекратен без да се намалява постепенно. По време на 26-седмично плацебо контролирано изпитване, при 10% (14 от 135) от пациентите е наблюдаван ребаунд на Синдрома на неспокойните крака (влошаване на тежестта на симптомите в сравнение с изходното ниво), след рязко прекратяване на лечението. Установено е, че този ефект е сходен при всички дози.

Пациенти с бъбречни увреждания

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. При пациенти с креатининов клирънс над 20 ml/min не е необходимо понижаване на дневната доза.

Употребата на MIRAPEXIN не е проучена при пациенти на хемодиализа или при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Пациенти с чернодробни увреждания

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на MIRAPEXIN при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Синдром на Tourette

Педиатрична популация

MIRAPEXIN не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-години, тъй като ефикасността и безопасността при тази популация не са установени. MIRAPEXIN не трябва да бъде прилаган на деца или юноши със синдрома на Tourette, поради отрицателното съотношение полза/риск при това заболяване (вж точка 5.1).

Начин на приложение

Таблетките се приемат през устата, като се гълтат с течност и могат да се приемат както с храна, така и без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва MIRAPEXIN на пациенти с бъбречно увреждане за лечение на болест на Parkinson, се препоръчва понижаване на дозата като се следват указанията в точка 4.2.

Халюцинации

Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни).

Дискинезия

При напреднала болест на Parkinson при комбинирано лечение с леводопа е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата MIRAPEXIN. При появата им трябва да се намали дозата на леводопа.

Епизоди на внезапно заспиване и сомнолентност

Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Parkinson. В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на терапия с MIRAPEXIN. Пациентите, при които се появяват сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат да шофират или работят с машини. В допълнение трябва да се има предвид намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. Точки 4.5, 4.7 и точка 4.8).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че могат да се появят поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо, и хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Мания и делириум

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на мания и делириум. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че при пациенти, лекувани с прамипексол може да възникнат мания и делириум. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Пациенти с психотични нарушения

Пациентите с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти само в случаите, когато очакваната полза е по-голяма от потенциалния риск. Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. Точка 4.5).

Офталмологични прегледи

Препоръчват се офталмологични прегледи на редовни интервали или при поява на аномалии в зрението.

Тежко сърдечно-съдово заболяване

При тежко сърдечно-съдово заболяване лекарството трябва да се прилага внимателно. Препоръчва се мониториране на кръвното налягане, особено при започване на лечението, поради риск от ортостатична хипотония във връзка с лечението с допаминергични лекарства.

Невролептичен малигнен синдром

Симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром, са описани при внезапното спиране на допаминергичното лечение (вж. Точка 4.2).

Влошаване

Има сведения в литературата, които показват че лечението на Синдром на неспокойни крака с допаминергични лекарствени продукти може да доведе до влошаване.

Влошаването се свързва с по-ранно начало на симптоматиката вечер (или дори следобед), нарастване на симптомите и разпространето им до включване на други крайници.

Влошаването е специално изследвано в контролирано клинично изпитване с продължителност 26 седмици. Влошаване е наблюдавано при 11,8% от пациентите в групата, лекувана с прамипексол (N = 152) и 9,4% от пациентите в групата, лекувана с плацебо (N = 149). Анализът по Kaplan-Meier за времето до настъпване на влошаване, не показва значима разлика между групите, лекувани с прамипексол и плацебо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързване с плазмения протеин

Прамипексол се свързва в много ниска степен с плазмени протеини (< 20%) и при хора претърпява малка биотрансформация. Поради това не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, повлияващи свързването с плазмени протеини или елиминирането чрез биотрансформация. Тъй като антихолинергичните лекарства се елиминират главно посредством биотрансформация, възможността за взаимодействие с тях е ограничена, но не са проведени проучвания в тази насока. Няма фармакокинетично взаимодействие със сележилин и леводопа.

Инхибитори/конкуренти на активния път за елиминиране през бъбреците

Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол с приблизително 34%, вероятно поради инхибиране на катйонната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради това лекарствени продукти, които са инхибитори на този активен път за елиминиране през бъбреците или, които се елиминират посредством него, такива като циметидин, амантадин, мексилетин, зудоудин, цисплатин, хинин и прокаинамид могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което да се понижи клирънсът на прамипексол. Понижаване на дозата на прамипексол следва да се има предвид при едновременна употреба на тези лекарства с MIRAPEXIN.

Комбинация с леводопа

Когато MIRAPEXIN се дава в комбинация с леводопа се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозировката на другите антипаркинсонови лекарствени продукти докато се повишава дозата на MIRAPEXIN.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. Точки 4.4 , 4.7 и 4.8).

Антипсихотични лекарствени продукти

Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. Точка 4.4), ако могат да се очакват антагонистични ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът при хора по време на бременност и кърмене не е проучен. Прамипексол не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (вж. Точка 5.3).

MIRAPEXIN не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на фетуса.

Кърмене

Тъй като лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин при хора, се очаква спиране на кърмата. Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на прамипексол в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с активното вещество радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата.

Тъй като липсват данни при хора, MIRAPEXIN не бива да се прилага в периода на кърмене. При наложителна употреба, трябва да се преустанови кърменето.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта върху фертилитета при хора. При проучвания при животни прамипексол повлиява еструс циклите и намалява фертилитета при женските, както се очаква за допаминов агонист. Тези проучвания не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета при мъжките.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRAPEXIN може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с MIRAPEXIN, при които се наблюдава сънливост и/или внезапно заспиване през деня, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не упражняват дейности, при които нарушената бдителност би изложила тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (например работа с машини) до изчезването на тези повтарящи се епизоди и сънливост (вж. Също точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Очаквани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са очаквани при употреба на MIRAPEXIN: патологични сънища, амнезия, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и

натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт, сърдечна недостатъчност, объркване, запек, делириум, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, мания, гадене, параноя, периферен оток, пневмония, сърбеж, обрив и други реакции на свръчувствителност, безпокойство, сънливост, епизоди на внезапно заспиване, синкоп, зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота, повръщане, понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото.

Въз основа на анализи на сборни плацебо контролирани проучвания, в които са участвали 1923 пациенти на прамипексол и 1354 пациента на плацебо, нежелани лекарствени реакции са съобщавани често и в двете групи. 63% от пациентите на прамипексол и 52% от пациентите на плацебо съобщават поне една нежелана лекарствена реакция.

Таблицы 1 и 2 показват честотата на нежелани лекарствени реакции от плацебо-контролирани клинични проучвания при болест на Parkinson и Синдром на неспокойни крака. Нежеланите лекарствени реакции, показани в тези таблици са онези събития, които се появяват при 0,1% или повече от пациентите, лекувани с прамипексол и са съобщавани значително по-често при пациенти, приемащи прамипексол в сравнение с плацебо, или където събитието се смята за клинично свързано. Болшинството от нежеланите лекарствени реакции са леки до средно-тежки, като обикновено започват в началото на терапията и има тенденция да изчезват, дори когато терапията е продължена.

В рамките на системно-органните класове, нежеланите лекарствени реакции са изброени според честотата (броя пациенти, при които се очаква да се прояви реакцията), като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Най-чести нежелани реакции при Паркинсонова болест

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с болест на Parkinson, по-често при лечение с прамипексол в сравнение с плацебо, са гадене, дискинезия, хипотония, замаяност, сънливост, безсъние, запек, халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост нарастват при дози по-високи от 1,5 mg прамипексол сол на ден (вж. Точка 4.2). Почеста нежелана реакция при комбинация с леводопа е дискинезията. В началото на лечението може да се наблюдава поява на хипотония, особено при бързо титриране на дозата прамипексол.

Таблица 1: Болест на Parkinson

Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости, обърканост, халюцинации, безсъние
Нечести	склонност към преяждане ¹ , прекомерна склонност към пазаруване, налудничавост, хиперфагия ¹ , хиперсексуалност, нарушение на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство, делириум
Редки	мания
Нарушения на нервната система	
Много чести	замаяност, дискинезия, сънливост
Чести	главоболие
Нечести	амнезия, хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Чести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Чести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора, периферен оток
Изследвания	
Чести	понижаване на теглото, включително понижен апетит
Нечести	покачване на теглото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 2 762 пациенти с Болестта на Parkinson, лекувани с прамипексол.

Синдром на неспокойни крака, най-чести нежелани реакции

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти със Синдром на неспокойни крака, лекувани с прамипексол, са гадене, главоболие, замаяност и умора. Гадене и умора се съобщават по-често при жени, лекувани с MIRAPEXIN (съответно 20,8% и 10,5%) в сравнение с мъже (съответно 6,7% и 7,3%).

Таблица 2: Синдром на неспокойни крака

Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония ¹
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, безсъние
Нечести	поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт ¹ , обърканост, налудничавост ¹ , халюцинации, хиперфагия ¹ , нарушение на либидото, параноя ¹ , безпокойство, мания ¹ , делириум ¹
Нарушения на нервната система	
Чести	замаяност, главоболие, сънливост
Нечести	амнезия ¹ , дискинезия, хиперкинезия ¹ , епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Нечести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Нечести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора
Нечести	периферен оток
Изследвания	
Нечести	понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 1 395 пациенти със Синдром на неспокойни крака, лекувани с прамипексол.

Сънливост

Прамипексол е свързан често със сънливост и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (вж. Също точка 4.4).

Нарушения в либидото

Прамипексол може да бъде свързан нечесто с нарушения в либидото (повишаване или понижаване).

Нарушения в контрола на импулсите

Патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN(вж. точка 4.4).

В ретроспективен скрининг представителна извадка и проучване случай-контрола, включващи 3090 пациенти с паркинсонова болест 13,6% от всички пациенти, подложени на допаминергично лечение или не-допаминергично лечение имат симптоми на нарушение в контрола на импулсите в периода на последните шест месеца. Наблюдаваните прояви включват патологична склонност към хазарт, прекомерна склонност към пазаруване, компулсивно преяждане и натрапчиво сексуално поведение (повишена сексуалност). Възможните независими рискови фактори за нарушения в контрола на импулсите включват допаминергично лечение и по-високи дози на допаминергично лечение, по-млада възраст (≤ 65 години), безбрачие и съобщена фамилна анамнеза за склонност към хазарт.

Сърдечна недостатъчност

По време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит е съобщавана сърдечна недостатъчност при пациенти с прамипексол. По време на фармакоепидемиологичните проучвания, приложението на прамипексол е свързано с повишен риск от сърдечна недостатъчност в сравнение с неприлагането на прамипексол (наблюдавана степен на риска 1.86; 95% CI, 1,21-2,85).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с тежки случаи на предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, съответстващи на фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, възбуда и хипотония. Не е установен антидот при предозиране с допаминов агонист. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система може да се приложат невролептици. При предозиране може да са необходими общи поддържащи мероприятия в комбинация със стомашна промивка, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови лекарства, допаминови агонисти, АТС код: N04BC05

Механизъм на действие

Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D2 допаминовите рецептори, и по-специално има афинитет към техния подтип D3, и има пълна вътрешна активност.

Прамипексол облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучвания при животни сочат, че прамипексол инхибира синтеза, отделянето и метаболизма на допамина.

Механизмът на действие на прамипексол като средство за лечение на Синдром на неспокойни крака е неизвестно. Неврофармакологични доказателства предполагат първично включване на допаминергичната система.

Фармакодинамични ефекти

При доброволци е наблюдавано доза-зависимо намаление на пролактин. При клинично изпитване със здрави доброволци, в което MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване се титрират по-бързо (на всеки 3 дни) от препоръчаните до 3,15 mg прамипексол база (4,5 mg сол) на ден, е наблюдавано повишаване на кръвното налягане и ускоряване на сърдечния ритъм. Такива ефекти не се наблюдават при изпитване с пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност при болест на Parkinson

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Parkinson. Проведени са плацебо-контролирани клинични проучвания, включващи 1800 пациента в стадий на заболяване I-V по Hoehn и Yahr, лекувани с прамипексол. Извън тях, около 1 000, които са били в напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от моторни усложнения.

Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала болест на Parkinson се поддържа в контролирани клинични проучвания за период от около шест месеца. В отворени допълнителни проучвания за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността.

При контролирано двойно сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, начална терапия с прамипексол значимо отлага настъпването на моторни усложнения и сравнено с начална терапия с леводопа редуцира тяхната поява. Това отлагане на моторните усложнения при прамипексол следва да се балансира спрямо по-голямото подобрение на моторната функция при леводопа (измерено чрез средната промяна по UPDR-скала). Общата честота на халюцинации и сънливост принципно е по-висока във фазата на увеличаване на дозата при групата с прамипексол. Въпреки това, не е имало значителна разлика през поддържащата фаза. Тези данни трябва да се имат предвид при започване на лечението с прамипексол при пациенти с болест на Parkinson.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Клинична ефикасност и безопасност при Синдром на неспокойни крака

Ефикасността на прамипексол е оценена в четири плацебо-контролирани клинични проучвания при приблизително 1000 пациента с умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойни крака.

Първичните крайни резултати за ефикасност са средната разлика от началните стойности, измерена по Оценъчната скала на Синдром на неспокойните крака (IRLS) и по Общо клинично впечатление за подобрението (CGI-I). И за двете първични крайни точки са наблюдавани статистически значими разлики в групите на прамипексол с дози 0,25 mg, 0,5 mg и 0,75 mg прамипексол сол в сравнение с плацебо. След 12 седмици на лечение началните стойности по IRLS резултат са подобрени от 23,5 на 14,1 точки за плацебо и от 23,4 на 9,4 точки за прамипексол (комбинирани дози). Коригираната средна разлика е -4,3 точки (CI 95% -6,4; -2,1 точки, $p < 0,0001$). Степените на отговор по CGI-I (подобрена, много подобрена) са 51,2% и 72,0% съответно за плацебо и прамипексол (разлика 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$). Ефикасността е наблюдавана след първата седмица на лечение с 0,088 mg база (0,125 mg сол) на ден.

В плацебо-контролирано полисомнографско проучване за период от 3 седмици MIRAPEXIN значимо намалява броя на периодичните движения на крайниците по време на покой в легло.

Дългосрочната ефикасност е оценена в плацебо контролирано клинично изпитване. След 26-седмичен период на лечение, се наблюдава коригирано средно намаление на общия скор по IRLS от 13,7 и 11,1 точки, съответно в групата, лекувана с прамипексол и тази, лекувана с плацебо, със статистически значима ($p = 0,008$) средна разлика при лечението от -2,6. Степента на повлияване по CGI-I –(с изразено подобрене; със силно изразено подобрене) е 50,3 % (80 от 159) и 68,5 % (111 от 162) съответно при групите, лекувани с плацебо и прамипексол ($p=0,001$), което съответства на брой, нуждаещи се от лечение (NNT) пациенти - 6 (95%CI: 3,5; 13,4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при Синдром на неспокойните крака (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Клинична ефикасност и безопасност при синдром на Tourette

Ефикасността на прамипексол (0,0625-0,5 mg на ден) при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години със синдром на Tourette, е оценена чрез 6-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване с променлива доза. Рандомизирани са общо 63 пациенти (43 на прамипексол, 20 на плацебо). Първичната крайна точка е промяната на Общия тик скор (Total Tic Score (TTS)) по Скалата Yale за глобалната тежест на тиковите (Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)), в сравнение с изходното ниво. Не е установена разлика между прамипексол и плацебо както по отношение на първичната крайна точка, така и по отношение на никоя от вторичните крайни точки за ефикасност, включително Общия YGTSS скор, Общото впечатление на пациента за подобрене (Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)), Клиничното общо впечатление за подобрене (Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)), или Клиничните общи впечатления за тежестта на заболяването (Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S)). Нежелани събития, възникнали при най-малко 5% от пациентите в групата на прамипексол, и по-чести при пациентите лекувани с прамипексол, в сравнение с пациентите на плацебо, са: главоболие (27,9%, плацебо - 25%), сънливост (7,0%, плацебо - 5,0%), гадене (18,6%, плацебо - 10,0%), повръщане (11,6%, плацебо - 0,0%), болка в горната абдоминална област (7,0%, плацебо - 5,0%), ортостатична хипотония (9,3%, плацебо - 5,0%), миалгия (9,3%, плацебо - 5,0%), нарушения на съня (7,0%, плацебо - 0,0%), диспнея (7,0%, плацебо - 0,0%), инфекция на горните дихателни пътища (7,0%, плацебо - 5,0%). Други значими нежелани събития, водещи до прекъсване на лечението при пациентите, приемащи прамипексол, са състояние на обърканост, смущения в говора и влошаване на състоянието (вижте точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прамипексол се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е повече от 90% и максимални плазмени концентрации се достигат между 1 и 3 часа. Приемът с храна не намалява степента на абсорбция на прамипексол, но понижава нейната скорост. Прамипексол е с линейна кинетика и с малки различия в плазмените концентрации при различните пациенти.

Разпределение

Свързването на прамипексол с протеините при хора е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (около 8 пъти по-високи от тези в плазмата).

Биотрансформация

Прамипексол се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

Елиминиране

Основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на непроменен прамипексол. Приблизително 90% от белязаната с ¹⁴C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2% се откриват във фекалиите. Тоталният клирънс на прамипексол е около 500 ml/min, а бъбречният клирънс – приблизително 400 ml/min. Времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно приложение показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система и вероятно се дължат на прекалено силен фармакодинамичен ефект на прамипексол.

При малки прасенца е наблюдавано понижаване на диастолното и систолно налягане и на сърдечната честота, а тенденция за хипотоничен ефект е забелязана при маймуни.

Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на прамипексол по отношение на бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени.

При плъхове е наблюдавано забавяне на половото развитие (т.е. разделяне на препуциума и вагинално отваряне). Значението при хора не е известно.

Прамипексол не е генотоксичен. При проучвания за карциногенен потенциал мъжки плъхове развиват хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на прамипексол върху пролактина. Тази находка не е релевантна към клиничната употреба. Същото проучване показва, че в дози 2 mg/kg (сол) и по-високи от тях прамипексол се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Последната находка не се среща при пигментирани плъхове и не е наблюдавана при 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки албиноси, както и при нито един от другите изследвани видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол

царевично нишесте
силициев диоксид, безводен
повидон К 25
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхраняват над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

6.5 Данни за опаковката

ОРА/алуминий/PVC алуминиеви блистери

Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки.

Картонени кутии, съдържащи 3 или 10 блистера (30 или 100 таблетки)

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/003-004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 23 февруари 1998

Дата на последно подновяване: 23 февруари 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,35 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*), еквивалентен на 0,35 mg прамипексол (*pramipexole*).

Внимание:

Дозите прамипексол, публикувани в литературата се отнасят за неговата сол.

Поради това дозите ще бъдат изразявани по-долу като прамипексол база и като прамипексол под формата на сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките са бели, плоски, елипсовидни, с делителна черта от двете страни и имат вдлъбнат релефен код (от едната страна код P8, а от другата страна символа на компанията Boehringer Ingelheim).

Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MIRAPEXIN е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на идиопатична болест на Parkinson самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става непостоянен и се наблюдават флукутации в терапевтичния ефект (флукутации при изчерпване на дозата или “on off” флукутации).

MIRAPEXIN е предназначен за симптоматично лечение при възрастни на умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойни крака в дози до 0,54 mg база (0,75 mg сол) (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Болест на Parkinson

Дневната доза се разпределя поравно на три отделни приема.

Начално лечение:

Дозата трябва постепенно да се повишава, като се започне с 0,264 mg база (0,375 mg сол) дневно, след което се увеличава на всеки 5 - 7 дни. Ако при пациента не се установяват непоносими нежелани лекарствени реакции, дозата следва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

Схема на дозиране на MIRAPEXIN чрез повишаване на дозите				
Седмица	Доза (mg база)	Обща дневна доза (mg база)	Доза (mg сол)	Обща дневна доза (mg сол)
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

Ако се налага по-нататъшно увеличаване на дозата, дневната доза следва да се повишава с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,3 mg база (4,5 mg сол). Все пак трябва да се отбележи, че случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,5 mg (сол) на ден (вж. точка 4.8).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната доза прамипексол трябва да бъде в рамките на 0,264 mg база (0,375 mg сол) до максимална доза 3,3 mg база (4,5 mg сол) дневно. По време на основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,1 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата следва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и появата на нежелани реакции. В клинични изпитвания около 5% от пациентите са получавали дози под 1,1 mg база (1,5 mg сол). При напреднала болест на Parkinson дози прамипексол по-високи от 1,1 mg база (1,5 mg сол) на ден може да са подходящи за болни, при които ще бъде намалявана дозата на леводопа. Препоръчва се дозировката на леводопа да се понижава, както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с MIRAPEXIN, в зависимост от реакциите на отделните пациенти (вж. точка 4.5).

Прекратяване на лечението:

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром. Прамипексол трябва да бъде намаляван постепенно с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се редуцира до 0,54 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,264 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречни увреждания:

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. За започване на лечението се препоръчва следната схема на дозиране:

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min не е необходимо намаляване на дневната доза или на честотата на прилагане.

При пациенти с креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min, началната дневна доза MIRAPEXIN трябва да се разпредели в два отделни приема, като се започне с 0,088 mg база (0,125 mg сол) два пъти дневно (0,176 mg база/0,25 mg сол дневно). Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1,57 mg прамипексол база (2,25 mg сол).

При пациенти с креатининов клирънс под 20 ml/min дневната доза на MIRAPEXIN се прилага веднъж дневно, с начална доза от 0,088 mg база (0,125 mg сол) дневно. Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1,1 mg прамипексол база (1,5 mg сол).

Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, дневната доза на MIRAPEXIN трябва да бъде понижена с толкова процента, с колкото се е понижил креатининовия клирънс, т.е. при спадане на креатининовия клирънс с 30%, дневната доза MIRAPEXIN трябва да бъде понижена с 30%. Дневната доза може да се раздели на два отделни приема при креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min и да се приема еднократно при креатининов клирънс под 20 ml/min.

Пациенти с чернодробни увреждания:

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на MIRAPEXIN обаче не е проучено.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN при деца под 18 години не са установени.

Употребата на MIRAPEXIN при болест на Parkinson няма практическо приложение в педиатричната популация.

Синдром на неспокойни крака

Препоръчаната начална доза MIRAPEXIN е 0,088 mg база (0,125 mg сол), приемана един път дневно 2-3 часа преди лягане. При пациенти, нуждаещи се от допълнително облекчаване на симптоматиката, дозата може да бъде увеличена на всеки 4-7 дена до максимална доза 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден (както е показано в таблицата по-долу).

Схема на дозиране на MIRAPEXIN		
Стъпки на титриране	Веднъж дневно Вечерна доза (mg база)	Веднъж дневно Вечерна доза (mg сол)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* ако е необходимо		

Степента на повлияване на пациента трябва да се оцени след 3 месеца лечение и необходимостта от продължаване на лечението трябва да се преразгледа. Ако лечението е прекъснато повече от няколко дни, то трябва да започне отново с титриране на дозата, както е изложено по-горе.

Прекратяване на лечението

Тъй като дневната доза за лечение на Синдром на неспокойни крака няма да надвишава 0,54 mg база (0,75 mg сол) MIRAPEXIN може да бъде прекратен без да се намалява постепенно. По време на 26-седмично плацебо контролирано изпитване, при 10% (14 от 135) от пациентите е наблюдаван ребаунд на Синдрома на неспокойните крака (влошаване на тежестта на симптомите в сравнение с изходното ниво), след рязко прекратяване на лечението. Установено е, че този ефект е сходен при всички дози.

Пациенти с бъбречни увреждания

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. При пациенти с креатининов клирънс над 20 ml/min не е необходимо понижаване на дневната доза.

Употребата на MIRAPEXIN не е проучена при пациенти на хемодиализа или при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Пациенти с чернодробни увреждания

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на MIRAPEXIN при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Синдром на Tourette

Педиатрична популация

MIRAPEXIN не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годиши, тъй като ефикасността и безопасността при тази популация не са установени. MIRAPEXIN не трябва да бъде прилаган на деца или юноши със синдром на Tourette, поради отрицателното съотношение полза-риск за това заболяване (вж точка 5.1).

Начин на приложение

Таблетките се приемат през устата, като се гълтат с течност и могат да се приемат както с храна, така и без храна.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва MIRAPEXIN на пациенти с бъбречно увреждане за лечение на болест на Parkinson, се препоръчва понижаване на дозата като се следват указанията в точка 4.2.1.

Халюцинации

Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни).

Дискинезия

При напреднала болест на Parkinson при комбинирано лечение с леводопа е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата MIRAPEXIN. При появата им трябва да се намали дозата на леводопа.

Епизоди на внезапно заспиване и сомнолентност

Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Parkinson. В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на терапия с MIRAPEXIN. Пациентите, при които се появяват сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат да шофират или работят с машини. В допълнение трябва да се има предвид намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.5, 4.7 и точка 4.8).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че могат да се появят поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Мания и делириум

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на мания и делириум. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че при пациенти, лекувани с прамипексол може да възникнат мания и делириум. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Пациенти с психотични нарушения

Пациентите с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти само в случаите, когато очакваната полза е по-голяма от потенциалния риск. Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Офталмологични прегледи

Препоръчват се офталмологични прегледи на редовни интервали или при поява на аномалии в зрението.

Тежко сърдечно-съдово заболяване

При тежко сърдечно-съдово заболяване лекарството трябва да се прилага внимателно. Препоръчва се мониториране на кръвното налягане, особено при започване на лечението, поради риск от ортостатична хипотония във връзка с лечението с допаминергични лекарства.

Невролептичен малигнен синдром

Симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром, са описани при внезапното спиране на допаминергичното лечение (вж. точка 4.2).

Влошаване

Има сведения в литературата, които показват че лечението на Синдром на неспокойни крака с допаминергични лекарствени продукти може да доведе до влошаване.

Влошаването се свързва с по-ранно начало на симптоматиката вечер (или дори следобед), нарастване на симптомите и разпространето им до включване на други крайници.

Влошаването е специално изследвано в контролирано клинично изпитване с продължителност 26 седмици. Влошаване е наблюдавано при 11,8% от пациентите в групата, лекувана с прамипексол (N = 152) и 9,4% от пациентите в групата, лекувана с плацебо (N = 149). Анализът по Kaplan-Meier за времето до настъпване на влошаване, не показва значима разлика между групите, лекувани с прамипексол и плацебо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързване с плазмения протеин

Прамипексол се свързва в много ниска степен с плазмени протеини (< 20%) и при хора претърпява малка биотрансформация. Поради това не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, повлияващи свързването с плазмени протеини или елиминирането чрез биотрансформация. Тъй като антихолинергичните лекарства се елиминират главно посредством биотрансформация, възможността за взаимодействие с тях е ограничена, но не са проведени проучвания в тази насока. Няма фармакокинетично взаимодействие със сележилин и леводопа.

Инхибитори/конкуренти на активния път за елиминиране през бъбреците

Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол с приблизително 34%, вероятно поради инхибиране на катйонната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради това лекарствени продукти, които са инхибитори на този активен път за елиминиране през бъбреците или, които се елиминират посредством него, такива като циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, хинин и прокаинамид могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което да се понижи клирънсът на прамипексол. Понижаване на дозата на прамипексол следва да се има предвид при едновременна употреба на тези лекарствени продукти с MIRAPEXIN.

Комбинация с леводопа

Когато MIRAPEXIN се дава в комбинация с леводопа се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозировката на другите антипаркинсонови лекарствени продукти докато се повишава дозата на MIRAPEXIN.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.4 , 4.7 и 4.8).

Антипсихотични лекарствени продукти

Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.4), ако могат да се очакват антагонистични ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът при хора по време на бременност и кърмене не е проучен. Прамипексол не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (вж. точка 5.3).

MIRAPEXIN не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на фетуса.

Кърмене

Тъй като лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин при хора, се очаква спиране на кърмата. Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на прамипексол в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с активното вещество радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата.

Тъй като липсват данни при хора, MIRAPEXIN не бива да се прилага в периода на кърмене. При наложителна употреба, трябва да се преустанови кърменето.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта върху фертилитета при хора. При проучвания при животни прамипексол повлиява еструс циклите и намалява фертилитета при женските, както се очаква за допаминов агонист. Тези проучвания не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета при мъжките.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRAPEXIN може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с MIRAPEXIN, при които се наблюдава сънливост и/или внезапно заспиване през деня, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не упражняват дейности, при които нарушената бдителност би изложила тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (например работа с машини) до изчезването на тези повтарящи се епизоди и сънливост (вж. също точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Очаквани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са очаквани при употреба на MIRAPEXIN: патологични сънища, амнезия, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и

натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт, сърдечна недостатъчност, объркване, запек, делириум, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, мания, гадене, параноя, периферен оток, пневмония, сърбеж, обрив и други реакции на свръчувствителност, безпокойство, сънливост, епизоди на внезапно заспиване, синкоп, зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота, повръщане, понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото.

Въз основа на анализи на сборни плацебо контролирани проучвания, в които са участвали 1923 пациенти на прамипексол и 1354 пациента на плацебо, нежелани лекарствени реакции са съобщавани често и в двете групи. 63% от пациентите на прамипексол и 52% от пациентите на плацебо съобщават поне една нежелана лекарствена реакция.

Таблицы 1 и 2 показват честотата на нежелани лекарствени реакции от плацебо-контролирани клинични проучвания при болест на Parkinson и Синдром на неспокойни крака. Нежеланите лекарствени реакции, показани в тези таблици са онези събития, които се появяват при 0,1% или повече от пациентите, лекувани с прамипексол и са съобщавани значително по-често при пациенти, приемащи прамипексол в сравнение с плацебо, или където събитието се смята за клинично свързано. Болшинството от нежеланите лекарствени реакции са леки до средно-тежки, като обикновено започват в началото на терапията и има тенденция да изчезват, дори когато терапията е продължена.

В рамките на системно-органичните класове, нежеланите лекарствени реакции са изброени според честотата (броя пациенти, при които се очаква да се прояви реакцията), като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Най-чести нежелани реакции при Паркинсонова болест

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с болест на Parkinson, по-често при лечение с прамипексол в сравнение с плацебо, са гадене, дискинезия, хипотония, замаяност, сънливост, безсъние, запек, халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост нарастват при дози по-високи от 1,5 mg прамипексол сол на ден (вж. точка 4.2). Почеста нежелана реакция при комбинация с леводопа е дискинезията. В началото на лечението може да се наблюдава поява на хипотония, особено при бързо титриране на дозата прамипексол.

Таблица 1: Болест на Parkinson

Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости, обърканост, халюцинации, безсъние
Нечести	склонност към преяждане ¹ , прекомерна склонност към пазаруване, налудничавост, хиперфагия ¹ , хиперсексуалност, нарушение на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство, делириум
Редки	мания
Нарушения на нервната система	
Много чести	замаяност, дискинезия, сънливост
Чести	главоболие
Нечести	амнезия, хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Чести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Чести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора, периферен оток
Изследвания	
Чести	понижаване на теглото, включително понижен апетит
Нечести	покачване на теглото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 2 762 пациенти с Болестта на Parkinson, лекувани с прамипексол.

Синдром на неспокойни крака, най-чести нежелани реакции

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти със Синдром на неспокойни крака, лекувани с прамипексол, са гадене, главоболие, замаяност и умора. Гадене и умора се съобщават по-често при жени, лекувани с MIRAPEXIN (съответно 20,8% и 10,5%) в сравнение с мъже (съответно 6,7% и 7,3%).

Таблица 2: Синдром на неспокойни крака

Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония ¹
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, безсъние
Нечести	поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт ¹ , обърканост, налудничавост ¹ , халюцинации, хиперфагия ¹ , нарушение на либидото, параноя ¹ , безпокойство, мания ¹ , делириум ¹
Нарушения на нервната система	
Чести	замаяност, главоболие, сънливост
Нечести	амнезия ¹ , дискинезия, хиперкинезия ¹ , епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Нечести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Нечести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора
Нечести	периферен оток
Изследвания	
Нечести	понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 1 395 пациенти със Синдром на неспокойни крака, лекувани с прамипексол.

Сънливост

Прамипексол е свързан често със сънливост и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (вж. също точка 4.4).

Нарушения в либидото

Прамипексол може да бъде свързан нечесто с нарушения в либидото (повишаване или понижаване).

Нарушения в контрола на импулсите

Патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN (вж. точка 4.4).

В ретроспективен скрининг на представителна извадка и проучване случай-контрола, включващи 3090 пациенти с паркинсонова болест 13,6% от всички пациенти, подложени на допаминергично лечение или не-допаминергично лечение имат симптоми на нарушение в контрола на импулсите в периода на последните шест месеца. Наблюдаваните прояви включват патологична склонност към хазарт, прекомерна склонност към пазаруване, компулсивно преяждане и натрапчиво сексуално поведение (повишена сексуалност). Възможните независими рискови фактори за нарушения в контрола на импулсите включват допаминергично лечение и по-високи дози на допаминергично лечение, по-млада възраст (≤ 65 години), безбрачие и съобщена фамилна анамнеза за склонност към хазарт.

Сърдечна недостатъчност

По време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит е съобщавана сърдечна недостатъчност при пациенти с прамипексол. По време на фармакоепидемиологичните проучвания, приложението на прамипексол е свързано с повишен риск от сърдечна недостатъчност в сравнение с неприлагането на прамипексол (наблюдавана степен на риска 1.86; 95% CI, 1,21-2,85).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с тежки случаи на предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, съответстващи на фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, възбуда и хипотония. Не е установен антидот при предозиране с допаминов агонист. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система може да се приложат невролептици. При предозиране може да са необходими общи поддържащи мероприятия в комбинация със стомашна промивка, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови лекарства, допаминови агонисти, АТС код: N04BC05

Механизъм на действие

Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D2 допаминовите рецептори, и по-специално има афинитет към техния подтип D3, и има пълна вътрешна активност.

Прамипексол облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучвания при животни сочат, че прамипексол инхибира синтеза, отделянето и метаболизма на допамина.

Механизмът на действие на прамипексол като средство за лечение на Синдром на неспокойни крака е неизвестно. Неврофармакологични доказателства предполагат първично включване на допаминергичната система.

Фармакодинамични ефекти

При доброволци е наблюдавано доза-зависимо намаление на пролактин. При клинично изпитване със здрави доброволци, в което MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване се титрират по-бързо (на всеки 3 дни) от препоръчаните до 3,15 mg прамипексол база (4,5 mg сол) на ден, е наблюдавано повишаване на кръвното налягане и ускоряване на сърдечния ритъм. Такива ефекти не се наблюдават при изпитване с пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност при болест на Parkinson

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Parkinson. Проведени са плацебо-контролирани клинични проучвания, включващи 1 800 пациента в стадий на заболяване I-V по Hoehn и Yahr, лекувани с прамипексол. Извън тях, около 1 000, които са били в напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от моторни усложнения.

Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала болест на Parkinson се поддържа в контролирани клинични проучвания за период от около шест месеца. В отворени допълнителни проучвания за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността. При контролирано двойно сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, начална терапия с прамипексол значимо отлага настъпването на моторни усложнения и сравнено с начална терапия с леводопа редуцира тяхната поява. Това отлагане на моторните усложнения при прамипексол следва да се балансира спрямо по-голямото подобрение на моторната функция при леводопа (измерено чрез средната промяна по UPDR-скала). Общата честота на халюцинации и сънливост принципно е по-висока във фазата на увеличаване на дозата при групата с прамипексол. Въпреки това, не е имало значителна разлика през поддържащата фаза. Тези данни трябва да се имат предвид при започване на лечението с прамипексол при пациенти с болест на Parkinson.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Клинична ефикасност и безопасност при Синдром на неспокойни крака

Ефикасността на прамипексол е оценена в четири плацебо-контролирани клинични проучвания при приблизително 1000 пациента с умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойни крака.

Първичните крайни резултати за ефикасност са средната разлика от началните стойности, измерена по Оценъчната скала на Синдром на неспокойните крака (IRLS) и по Общо клинично впечатление за подобрението (CGI-I). И за двете първични крайни точки са наблюдавани статистически значими разлики в групите на прамипексол с дози 0,25 mg, 0,5 mg и 0,75 mg прамипексол сол в сравнение с плацебо. След 12 седмици на лечение началните стойности по IRLS резултат са подобрени от 23,5 на 14,1 точки за плацебо и от 23,4 на 9,4 точки за прамипексол (комбинирани дози). Коригираната средна разлика е -4,3 точки (CI 95% -6,4; -2,1 точки, $p < 0,0001$). Степените на отговор по CGI-I (подобрена, много подобрена) са 51,2% и 72,0% съответно за плацебо и прамипексол (разлика 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$). Ефикасността е наблюдавана след първата седмица на лечение с 0,088 mg база (0,125 mg сол) на ден.

В плацебо-контролирано полисомнографско проучване за период от 3 седмици MIRAPEXIN значимо намалява броя на периодичните движения на крайниците по време на покой в легло.

Дългосрочната ефикасност е оценена в плацебо контролирано клинично изпитване. След 26-седмичен период на лечение, се наблюдава коригирано средно намаление на общия скор по IRLS от 13,7 и 11,1 точки, съответно в групата, лекувана с прамипексол и тази, лекувана с плацебо, със статистически значима ($p = 0,008$) средна разлика при лечението от -2,6. Степента на повлияване по CGI-I –(с изразено подобрене; със силно изразено подобрене) е 50,3 % (80 от 159) и 68,5 % (111 от 162) съответно при групите, лекувани с плацебо и прамипексол ($p=0,001$), което съответства на брой, нуждаещи се от лечение (NNT) пациенти - 6 (95%CI: 3,5; 13,4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при Синдром на неспокойните крака (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Клинична ефикасност и безопасност при синдром на Tourette

Ефикасността на прамипексол (0,0625-0,5 mg на ден) при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години със синдром на Tourette, е оценена чрез 6-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване с променлива доза. Рандомизирани са общо 63 пациенти (43 на прамипексол, 20 на плацебо). Първичната крайна точка е промяната на Общия тик скор (Total Tic Score (TTS)) по Скалата Yale за глобалната тежест на тиковите (Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)), в сравнение с изходното ниво. Не е установена разлика между прамипексол и плацебо както по отношение на първичната крайна точка, така и по отношение на никоя от вторичните крайни точки за ефикасност, включително Общия YGTSS скор, Общото впечатление на пациента за подобрене (Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)), Клиничното общо впечатление за подобрене (Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)), или Клиничните общи впечатления за тежестта на заболяването (Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S)). Нежелани събития, възникнали при най-малко 5% от пациентите в групата на прамипексол, и по-чести при пациентите лекувани с прамипексол, в сравнение с пациентите на плацебо, са: главоболие (27,9%, плацебо - 25%), сънливост (7,0%, плацебо - 5,0%), гадене (18,6%, плацебо - 10,0%), повръщане (11,6%, плацебо - 0,0%), болка в горната абдоминална област (7,0%, плацебо - 5,0%), ортостатична хипотония (9,3%, плацебо - 5,0%), миалгия (9,3%, плацебо - 5,0%), нарушения на съня (7,0%, плацебо - 0,0%), диспнея (7,0%, плацебо - 0,0%), инфекция на горните дихателни пътища (7,0%, плацебо - 5,0%). Други значими нежелани събития, водещи до прекъсване на лечението при пациентите, приемащи прамипексол, са състояние на обърканост, смущения в говора и влошаване на състоянието (вижте точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прамипексол се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е повече от 90% и максимални плазмени концентрации се достигат между 1 и 3 часа. Приемът с храна не намалява степента на абсорбция на прамипексол, но понижава нейната скорост. Прамипексол е с линейна кинетика и с малки различия в плазмените концентрации при различните пациенти.

Разпределение

Свързването на прамипексол с протеините при хора е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (около 8 пъти по-високи от тези в плазмата).

Биотрансформация

Прамипексол се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

Елиминиране

Основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на непроменен прамипексол. Приблизително 90% от белязаната с ^{14}C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2% се откриват във фекалиите. Тоталният клирънс на прамипексол е около 500 ml/min, а бъбречният клирънс - приблизително 400 ml/min. Времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно приложение показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система и вероятно се дължат на прекалено силен фармакодинамичен ефект на прамипексол.

При малки прасенца е наблюдавано понижаване на диастолното и систолно налягане и на сърдечната честота, а тенденция за хипотоничен ефект е забелязана при маймуни.

Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на прамипексол по отношение на бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени.

При плъхове е наблюдавано забавяне на половото развитие (т.е. разделяне на препуциума и вагинално отваряне). Значението при хора не е известно.

Прамипексол не е генотоксичен. При проучвания за карциногенен потенциал мъжки плъхове развиват хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на прамипексол върху пролактина. Тази находка не е релевантна към клиничната употреба. Същото проучване показва, че в дози 2 mg/kg (сол) и по-високи от тях прамипексол се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Последната находка не се среща при пигментирани плъхове и не е наблюдавана при 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки албиноси, както и при нито един от другите изследвани видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
царевично нишесте
силициев диоксид, безводен
повидон К 25
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхраняват над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

6.5 Данни за опаковката

ОРА/алуминий/PVC алуминиеви блистери
Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки.
Картонени кутии, съдържащи 3 или 10 блистера (30 или 100 таблетки)

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/011-012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 23 февруари 1998
Дата на последно подновяване: 23 февруари 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,7 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1,0 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*), еквивалентен на 0,7 mg прамипексол (*pramipexole*).

Внимание:

Дозите прамипексол, публикувани в литературата се отнасят за неговата сол. Поради това дозите ще бъдат изразявани по-долу като прамипексол база и като прамипексол под формата на сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките са бели, плоски, кръгли, с делителна черта от двете страни и имат вдлъбнат релефен код (от едната страна код P9, а от другата страна символа на компанията Boehringer Ingelheim).

Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MIRAPEXIN е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на идиопатична болест на Parkinson самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става непостоянен и се наблюдават флукуации в терапевтичния ефект (флукуации при изчерпване на дозата или “on off” флукуации).

MIRAPEXIN е предназначен за симптоматично лечение при възрастни на умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойни крака в дози до 0,54 mg база (0,75 mg сол) (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Болест на Parkinson

Дневната доза се разпределя поравно на три отделни приема.

Начално лечение:

Дозата трябва постепенно да се повишава, като се започне с 0,264 mg база (0,375 mg сол) дневно, след което се увеличава на всеки 5 - 7 дни. Ако при пациента не се установяват непоносими нежелани лекарствени реакции, дозата следва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

Схема на дозиране на MIRAPEXIN чрез повишаване на дозите				
Седмица	Доза (mg база)	Обща дневна доза (mg база)	Доза (mg сол)	Обща дневна доза (mg сол)
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

Ако се налага по-нататъшно увеличаване на дозата, дневната доза следва да се повишава с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,3 mg база (4,5 mg сол). Все пак трябва да се отбележи, че случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,5 mg (сол) на ден (вж. точка 4.8).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната доза прамипексол трябва да бъде в рамките на 0,264 mg база (0,375 mg сол) до максимална доза 3,3 mg база (4,5 mg сол) дневно. По време на основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,1 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата следва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и появата на нежелани реакции. В клинични изпитвания около 5% от пациентите са получавали дози под 1,1 mg база (1,5 mg сол). При напреднала болест на Parkinson дози прамипексол по-високи от 1,1 mg база (1,5 mg сол) на ден може да са подходящи за болни, при които ще бъде намалявана дозата на леводопа. Препоръчва се дозировката на леводопа да се понижава, както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с MIRAPEXIN, в зависимост от реакциите на отделните пациенти (вж. точка 4.5).

Прекратяване на лечението:

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром. Прамипексол трябва да бъде намаляван постепенно с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се редуцира до 0,54 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,264 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречни увреждания:

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. За започване на лечението се препоръчва следната схема на дозиране:

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min не е необходимо намаляване на дневната доза или на честотата на прилагане.

При пациенти с креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min, началната дневна доза MIRAPEXIN трябва да се разпредели в два отделни приема, като се започне с 0,088 mg база (0,125 mg сол) два пъти дневно (0,176 mg база/0,25 mg сол дневно). Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1,57 mg прамипексол база (2,25 mg сол).

При пациенти с креатининов клирънс под 20 ml/min дневната доза на MIRAPEXIN се прилага веднъж дневно, с начална доза от 0,088 mg база (0,125 mg сол) дневно. Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1,1 mg прамипексол база (1,5 mg сол).

Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, дневната доза на MIRAPEXIN трябва да бъде понижена с толкова процента, с колкото се е понижил креатининовия клирънс, т.е. при спадане на креатининовия клирънс с 30%, дневната доза MIRAPEXIN трябва да бъде понижена с 30%. Дневната доза може да се раздели на два отделни приема при креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min и да се приема еднократно при креатининов клирънс под 20 ml/min.

Пациенти с чернодробни увреждания:

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на MIRAPEXIN обаче не е проучено.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN при деца под 18 години не са установени.

Употребата на MIRAPEXIN при болест на Parkinson няма практическо приложение в педиатричната популация.

Синдром на неспокойни крака

Препоръчаната начална доза MIRAPEXIN е 0,088 mg база (0,125 mg сол), приемана един път дневно 2-3 часа преди лягане. При пациенти, нуждаещи се от допълнително облекчаване на симптоматиката, дозата може да бъде увеличена на всеки 4-7 дена до максимална доза 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден (както е показано в таблицата по-долу).

Схема на дозиране на MIRAPEXIN		
Стъпки на титриране	Веднъж дневно Вечерна доза (mg база)	Веднъж дневно Вечерна доза (mg сол)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* ако е необходимо		

Степента на повлияване на пациента трябва да се оцени след 3 месеца лечение и необходимостта от продължаване на лечението трябва да се преразгледа. Ако лечението е прекъснато повече от няколко дни, то трябва да започне отново с титриране на дозата, както е изложено по-горе.

Прекратяване на лечението

Тъй като дневната доза за лечение на Синдром на неспокойни крака няма да надвишава 0,54 mg база (0,75 mg сол) MIRAPEXIN може да бъде прекратен без да се намалява постепенно. По време на 26-седмично плацебо контролирано изпитване, при 10% (14 от 135) от пациентите е наблюдаван ребаунд на Синдрома на неспокойните крака (влошаване на тежестта на симптомите в сравнение с изходното ниво), след рязко прекратяване на лечението. Установено е, че този ефект е сходен при всички дози.

Пациенти с бъбречни увреждания

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. При пациенти с креатининов клирънс над 20 ml/min не е необходимо понижаване на дневната доза.

Употребата на MIRAPEXIN не е проучена при пациенти на хемодиализа или при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Пациенти с чернодробни увреждания

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на MIRAPEXIN при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Синдром на Tourette

Педиатрична популация

MIRAPEXIN не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годиши, тъй като ефикасността и безопасността при тази популация не са установени. MIRAPEXIN не трябва да бъде прилаган на деца или юноши със синдром на Tourette, поради отрицателното съотношение полза-риск за това заболяване (вж точка 5.1).

Начин на приложение

Таблетките се приемат през устата, като се гълтат с течност и могат да се приемат както с храна, така и без храна.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва MIRAPEXIN на пациенти с бъбречно увреждане за лечение на болест на Parkinson, се препоръчва понижаване на дозата като се следват указанията в точка 4.2.

Халюцинации

Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни).

Дискинезия

При напреднала болест на Parkinson при комбинирано лечение с леводопа е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата MIRAPEXIN. При появата им трябва да се намали дозата на леводопа.

Епизоди на внезапно заспиване и сомнолентност

Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Parkinson. В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на терапия с MIRAPEXIN. Пациентите, при които се появяват сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат да шофират или работят с машини. В допълнение трябва да се има предвид намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.5, 4.7 и точка 4.8).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че могат да се появят поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане, пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Мания и делириум

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на мания и делириум. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че при пациенти, лекувани с прамипексол може да възникнат мания и делириум. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Пациенти с психотични нарушения

Пациентите с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти само в случаите, когато очакваната полза е по-голяма от потенциалния риск. Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Офталмологични прегледи

Препоръчват се офталмологични прегледи на редовни интервали или при поява на аномалии в зрението.

Тежко сърдечно-съдово заболяване

При тежко сърдечно-съдово заболяване лекарството трябва да се прилага внимателно. Препоръчва се мониториране на кръвното налягане, особено при започване на лечението, поради риск от ортостатична хипотония във връзка с лечението с допаминергични лекарства.

Невролептичен малигнен синдром

Симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром, са описани при внезапното спиране на допаминергичното лечение (вж. точка 4.2).

Влошаване

Има сведения в литературата, които показват че лечението на Синдром на неспокойни крака с допаминергични лекарствени продукти може да доведе до влошаване.

Влошаването се свързва с по-ранно начало на симптоматиката вечер (или дори следобед), нарастване на симптомите и разпространето им до включване на други крайници.

Влошаването е специално изследвано в контролирано клинично изпитване с продължителност 26 седмици. Влошаване е наблюдавано при 11,8% от пациентите в групата, лекувана с прамипексол (N = 152) и 9,4% от пациентите в групата, лекувана с плацебо (N = 149). Анализът по Kaplan-Meier за времето до настъпване на влошаване, не показва значима разлика между групите, лекувани с прамипексол и плацебо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързване с плазмения протеин

Прамипексол се свързва в много ниска степен с плазмени протеини (< 20%) и при хора претърпява малка биотрансформация. Поради това не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, повлияващи свързването с плазмени протеини или елиминирането чрез биотрансформация. Тъй като антихолинергичните лекарства се елиминират главно посредством биотрансформация, възможността за взаимодействие с тях е ограничена, но не са проведени проучвания в тази насока. Няма фармакокинетично взаимодействие със сележилин и леводопа.

Инхибитори/конкуренти на активния път за елиминиране през бъбреците

Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол с приблизително 34%, вероятно поради инхибиране на катйонната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради това лекарствени продукти, които са инхибитори на този активен път за елиминиране през бъбреците или, които се елиминират посредством него, такива като циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, хинин и прокаинамид могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което да се понижи клирънсът на прамипексол. Понижаване на дозата на прамипексол следва да се има предвид при едновременна употреба на тези лекарствени продукти с MIRAPEXIN.

Комбинация с леводопа

Когато MIRAPEXIN се дава в комбинация с леводопа се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозировката на другите антипаркинсонови лекарствени продукти докато се повишава дозата на MIRAPEXIN.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.4 , 4.7 и 4.8).

Антипсихотични лекарствени продукти

Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.4), ако могат да се очакват антагонистични ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът при хора по време на бременност и кърмене не е проучен. Прамипексол не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (вж. точка 5.3).

MIRAPEXIN не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на фетуса.

Кърмене

Тъй като лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин при хора, се очаква спиране на кърмата. Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на прамипексол в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с активното вещество радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата.

Тъй като липсват данни при хора, MIRAPEXIN не бива да се прилага в периода на кърмене. При наложителна употреба, трябва да се преустанови кърменето.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта върху фертилитета при хора. При проучвания при животни прамипексол повлиява еструс циклите и намалява фертилитета при женските, както се очаква за допаминов агонист. Тези проучвания не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета при мъжките.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRAPEXIN може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с MIRAPEXIN, при които се наблюдава сънливост и/или внезапно заспиване през деня, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не упражняват дейности, при които нарушената бдителност би изложила тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (например работа с машини) до изчезването на тези повтарящи се епизоди и сънливост (вж. също точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Очаквани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са очаквани при употреба на MIRAPEXIN: патологични сънища, амнезия, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и

натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт, сърдечна недостатъчност, объркване, запек, делириум, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, мания, гадене, параноя, периферен оток, пневмония, сърбеж, обрив и други реакции на свръчувствителност, безпокойство, сънливост, епизоди на внезапно заспиване, синкоп, зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота, повръщане, понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото

Въз основа на анализи на сборни плацебо контролирани проучвания, в които са участвали 1923 пациенти на прамипексол и 1354 пациента на плацебо, нежелани лекарствени реакции са съобщавани често и в двете групи. 63% от пациентите на прамипексол и 52% от пациентите на плацебо съобщават поне една нежелана лекарствена реакция.

Таблицы 1 и 2 показват честотата на нежелани лекарствени реакции от плацебо-контролирани клинични проучвания при болест на Parkinson и Синдром на неспокойни крака. Нежеланите лекарствени реакции, показани в тези таблици са онези събития, които се появяват при 0,1% или повече от пациентите, лекувани с прамипексол и са съобщавани значително по-често при пациенти, приемащи прамипексол в сравнение с плацебо, или където събитието се смята за клинично свързано. Болшинството от нежеланите лекарствени реакции са леки до средно-тежки, като обикновено започват в началото на терапията и има тенденция да изчезват, дори когато терапията е продължена.

В рамките на системно-органичните класове, нежеланите лекарствени реакции са изброени според честотата (броя пациенти, при които се очаква да се прояви реакцията), като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Най-чести нежелани реакции при Паркинсонова болест

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с болест на Parkinson, по-често при лечение с прамипексол в сравнение с плацебо, са гадене, дискинезия, хипотония, замаяност, сънливост, безсъние, запек, халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост нарастват при дози по-високи от 1,5 mg прамипексол сол на ден (вж. точка 4.2). По-честа нежелана реакция при комбинация с леводопа е дискинезията. В началото на лечението може да се наблюдава поява на хипотония, особено при бързо титриране на дозата прамипексол.

Таблица 1: Болест на Parkinson

Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости, обърканост, халюцинации, безсъние
Нечести	склонност към преяждане ¹ , прекомерна склонност към пазаруване, налудничавост, хиперфагия ¹ , хиперсексуалност, нарушение на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство, делириум
Редки	мания
Нарушения на нервната система	
Много чести	замаяност, дискинезия, сънливост
Чести	главоболие
Нечести	амнезия, хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Чести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
сърдечна недостатъчност ¹	
Съдови нарушения	
Чести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора, периферен оток
Изследвания	
Чести	понижаване на теллото, включително понижен апетит
Нечести	покачване на теллото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 2 762 пациенти с Болестта на Parkinson, лекувани с прамипексол.

Синдром на неспокойни крака, най-чести нежелани реакции

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти със Синдром на неспокойни крака, лекувани с прамипексол, са гадене, главоболие, замаяност и умора. Гадене и умора се съобщават по-често при жени, лекувани с MIRAPEXIN (съответно 20,8% и 10,5%) в сравнение с мъже (съответно 6,7% и 7,3%).

Таблица 2: Синдром на неспокойни крака

Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония ¹
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, безсъние
Нечести	поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт ¹ , обърканост, налудничавост ¹ , халюцинации, хиперфагия ¹ , нарушение на либидото, параноя ¹ , безпокойство, мания ¹ , делириум ¹
Нарушения на нервната система	
Чести	замаяност, главоболие, сънливост
Нечести	амнезия ¹ , дискинезия, хиперкинезия ¹ , епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Чести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Нечести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора
Нечести	периферен оток
Изследвания	
Нечести	понижаване на теллото, включително понижен апетит покачване на теллото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 1 395 пациенти със Синдром на неспокойни крака, лекувани с прамипексол.

Сънливост

Прамипексол е свързан често със сънливост и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (вж. също точка 4.4).

Нарушения в либидото

Прамипексол може да бъде свързан нечесто с нарушения в либидото (повишаване или понижаване).

Нарушения в контрола на импулсите

Патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN (вж. точка 4.4).

В ретроспективен скрининг на представителна извадка и проучване случай-контрола, включващи 3090 пациенти с паркинсонова болест 13,6% от всички пациенти, подложени на допаминергично лечение или не-допаминергично лечение имат симптоми на нарушение в контрола на импулсите в периода на последните шест месеца. Наблюдаваните прояви включват патологична склонност към хазарт, прекомерна склонност към пазаруване, компулсивно преяждане и натрапчиво сексуално поведение (повишена сексуалност). Възможните независими рискови фактори за нарушения в контрола на импулсите включват допаминергично лечение и по-високи дози на допаминергично лечение, по-млада възраст (≤ 65 години), безбрачие и съобщена фамилна анамнеза за склонност към хазарт.

Сърдечна недостатъчност

По време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит е съобщавана сърдечна недостатъчност при пациенти с прамипексол. По време на фармакоепидемиологичните проучвания, приложението на прамипексол е свързано с повишен риск от сърдечна недостатъчност в сравнение с неприлагането на прамипексол (наблюдавана степен на риска 1.86; 95% CI, 1,21-2,85).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с тежки случаи на предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, съответстващи на фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, възбуда и хипотония. Не е установен антидот при предозиране с допаминов агонист. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система може да се приложат невролептици. При предозиране може да са необходими общи поддържащи мероприятия в комбинация със стомашна промивка, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови лекарства, допаминови агонисти, АТС код: N04BC05

Механизъм на действие

Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D2 допаминовите рецептори, и по-специално има афинитет към техния подтип D3, и има пълна вътрешна активност.

Прамипексол облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучвания при животни сочат, че прамипексол инхибира синтеза, отделянето и метаболизма на допамина.

Механизмът на действие на прамипексол като средство за лечение на Синдром на неспокойни крака е неизвестно. Неврофармакологични доказателства предполагат първично включване на допаминергичната система.

Фармакодинамични ефекти

При доброволци е наблюдавано доза-зависимо намаление на пролактин. При клинично изпитване със здрави доброволци, в което MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване се титрират по-бързо (на всеки 3 дни) от препоръчаните до 3,15 mg прамипексол база (4,5 mg сол) на ден, е наблюдавано повишаване на кръвното налягане и ускоряване на сърдечния ритъм. Такива ефекти не се наблюдават при изпитване с пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност при болест на Parkinson Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Parkinson. Проведени са плацебо-контролирани клинични проучвания, включващи 1 800 пациента в стадий на заболяване I-V по Hoehn и Yahr, лекувани с прамипексол. Извън тях, около 1 000, които са били в напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от моторни усложнения.

Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала болест на Parkinson се поддържа в контролирани клинични проучвания за период от около шест месеца. В отворени допълнителни проучвания за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността. При контролирано двойно сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, начална терапия с прамипексол значимо отлага настъпването на моторни усложнения и сравнено с начална терапия с леводопа редуцира тяхната поява. Това отлагане на моторните усложнения при прамипексол следва да се балансира спрямо по-голямото подобрение на моторната функция при леводопа (измерено чрез средната промяна по UPDR-скала). Общата честота на халюцинации и сънливост принципно е по-висока във фазата на увеличаване на дозата при групата с прамипексол. Въпреки това, не е имало значителна разлика през поддържащата фаза. Тези данни трябва да се имат предвид при започване на лечението с прамипексол при пациенти с болест на Parkinson.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Клинична ефикасност и безопасност при Синдром на неспокойни крака

Ефикасността на прамипексол е оценена в четири плацебо-контролирани клинични проучвания при приблизително 1000 пациента с умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойни крака.

Първичните крайни резултати за ефикасност са средната разлика от началните стойности, измерена по Оценъчната скала на Синдром на неспокойните крака (IRLS) и по Общо клинично впечатление за подобрението (CGI-I). И за двете първични крайни точки са наблюдавани статистически значими разлики в групите на прамипексол с дози 0,25 mg, 0,5 mg и 0,75 mg прамипексол сол в сравнение с плацебо. След 12 седмици на лечение началните стойности по IRLS резултат са подобрени от 23,5 на 14,1 точки за плацебо и от 23,4 на 9,4 точки за прамипексол (комбинирани дози). Коригираната средна разлика е -4,3 точки (CI 95% -6,4; -2,1 точки, $p < 0,0001$). Степените на отговор по CGI-I (подобрена, много подобрена) са 51,2% и 72,0% съответно за плацебо и прамипексол (разлика 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$). Ефикасността е наблюдавана след първата седмица на лечение с 0,088 mg база (0,125 mg сол) на ден.

В плацебо-контролирано полисомнографско проучване за период от 3 седмици MIRAPEXIN значимо намалява броя на периодичните движения на крайниците по време на покой в легло.

Дългосрочната ефикасност е оценена в плацебо контролирано клинично изпитване. След 26-седмичен период на лечение, се наблюдава коригирано средно намаление на общия скор по IRLS от 13,7 и 11,1 точки, съответно в групата, лекувана с прамипексол и тази, лекувана с плацебо, със статистически значима ($p = 0,008$) средна разлика при лечението от -2,6. Степента на повлияване по CGI-I –(с изразено подобрене; със силно изразено подобрене) е 50,3 % (80 от 159) и 68,5 % (111 от 162) съответно при групите, лекувани с плацебо и прамипексол ($p=0,001$), което съответства на брой, нуждаещи се от лечение (NNT) пациенти - 6 (95%CI: 3,5; 13,4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при Синдром на неспокойните крака (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Клинична ефикасност и безопасност при синдром на Tourette Ефикасността на прамипексол (0,0625-0,5 mg на ден) при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години със синдром на Tourette, е оценена чрез 6-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване с променлива доза. Рандомизирани са общо 63 пациенти (43 на прамипексол, 20 на плацебо). Първичната крайна точка е промяната на Общия тик скор (Total Tic Score (TTS)) по Скалата Yale за глобалната тежест на тиковите (Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)), в сравнение с изходното ниво. Не е установена разлика между прамипексол и плацебо както по отношение на първичната крайна цел, така и по отношение на никоя от вторичните крайни точки за ефикасност, включително Общия YGTSS скор, Общото впечатление на пациента за подобрене (Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)), Клиничното общо впечатление за подобрене (Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)), или Клиничните общи впечатления за тежестта на заболяването (Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S)). Нежелани събития, възникнали при най-малко 5% от пациентите в групата на прамипексол, и по-чести при пациентите лекувани с прамипексол, в сравнение с пациентите на плацебо, са: главоболие (27,9%, плацебо - 25%), сънливост (7,0%, плацебо – 5,0%), гадене (18,6%, плацебо – 10,0%), повръщане (11,6%, плацебо – 0,0%), болка в горната абдоминална област (7,0%, плацебо – 5,0%), ортостатична хипотония (9,3%, плацебо – 5,0%), миалгия (9,3%, плацебо - 5,0%), нарушения на съня (7,0%, плацебо – 0,0%), диспнея (7,0%, плацебо – 0,0%), инфекция на горните дихателни пътища (7,0%, плацебо – 5,0%). Други значими нежелани събития, водещи до прекъсване на лечението при пациентите, приемащи прамипексол, са състояние на обърканост, смущения в говора и влошаване на състоянието (вижте точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прамипексол се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е повече от 90% и максимални плазмени концентрации се достигат между 1 и 3 часа. Приемът с храна не намалява степента на абсорбция на прамипексол, но понижава нейната скорост. Прамипексол е с линейна кинетика и с малки различия в плазмените концентрации при различните пациенти.

Разпределение

Свързването на прамипексол с протеините при хора е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (около 8 пъти по-високи от тези в плазмата).

Биотрансформация

Прамипексол се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

Елиминиране

Основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на непроменен прамипексол. Приблизително 90% от белязаната с ^{14}C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2%

се откриват във фекалиите. Тоталният клирънс на прамипексол е около 500 ml/min, а бъбречният клирънс - приблизително 400 ml/min. Времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно приложение показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система и вероятно се дължат на прекалено силен фармакодинамичен ефект на прамипексол.

При малки прасенца е наблюдавано понижаване на диастолното и систолно налягане и на сърдечната честота, а тенденция за хипотоничен ефект е забелязана при маймуни.

Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на прамипексол по отношение на бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени.

При плъхове е наблюдавано забавяне на половото развитие (т.е. разделяне на препуциума и вагинално отваряне). Значението при хора не е известно.

Прамипексол не е генотоксичен. При проучвания за карциногенен потенциал мъжки плъхове развиват хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на прамипексол върху пролактина. Тази находка не е релевантна към клиничната употреба. Същото проучване показва, че в дози 2 mg/kg (сол) и по-високи от тях прамипексол се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Последната находка не се среща при пигментирани плъхове и не е наблюдавана при 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки албиноси, както и при нито един от другите изследвани видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
царевично нишесте
силициев диоксид, безводен
повидон К 25
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхраняват над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

6.5 Данни за опаковката

ОРА/алуминий/PVC алуминиеви блистери
Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки.
Картонени кутии, съдържащи 3 или 10 блистера (30 или 100 таблетки)

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/005-006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 23 февруари 1998
Дата на последно подновяване: 23 февруари 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 1,1 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1,5 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*), еквивалентен на 1,1 mg .

Внимание:

Дозите прамипексол, публикувани в литературата се отнасят за неговата сол.

Поради това дозите ще бъдат изразявани по-долу като прамипексол база и като прамипексол под формата на сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките са бели, плоски, кръгли, с делителна черта от двете страни и имат вдлъбнат релефен код (от едната страна код P11, а от другата страна символа на компанията Boehringer Ingelheim).

Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MIRAPEXIN е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на идиопатична болест на Parkinson самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става непостоянен и се наблюдават флукутации в терапевтичния ефект (флукутации при изчерпване на дозата или “on off” флукутации).

MIRAPEXIN е предназначен за симптоматично лечение при възрастни на умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойни крака в дози до 0,54 mg база (0,75 mg сол) (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Болест на Parkinson

Дневната доза се разпределя поравно на три отделни приема.

Начално лечение:

Дозата трябва постепенно да се повишава, като се започне с 0,264 mg база (0,375 mg сол) дневно, след което се увеличава на всеки 5 - 7 дни. Ако при пациента не се установяват непоносими нежелани лекарствени реакции, дозата следва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

Схема на дозиране на MIRAPEXIN чрез повишаване на дозите				
Седмица	Доза (mg база)	Обща дневна доза (mg база)	Доза (mg сол)	Обща дневна доза (mg сол)
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

Ако се налага по-нататъшно увеличаване на дозата, дневната доза следва да се повишава с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,3 mg база (4,5 mg сол). Все пак трябва да се отбележи, че случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,5 mg (сол) на ден (вж. точка 4.8).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната доза прамипексол трябва да бъде в рамките на 0,264 mg база (0,375 mg сол) до максимална доза 3,3 mg база (4,5 mg сол) дневно. По време на основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,1 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата следва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и появата на нежелани реакции. В клинични изпитвания около 5% от пациентите са получавали дози под 1,1 mg база (1,5 mg сол). При напреднала болест на Parkinson дози прамипексол по-високи от 1,1 mg база (1,5 mg сол) на ден може да са подходящи за болни, при които ще бъде намалявана дозата на леводопа. Препоръчва се дозировката на леводопа да се понижава, както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с MIRAPEXIN, в зависимост от реакциите на отделните пациенти (вж. точка 4.5).

Прекратяване на лечението:

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром. Прамипексол трябва да бъде намаляван постепенно с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се редуцира до 0,54 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,264 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречни увреждания:

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. За започване на лечението се препоръчва следната схема на дозиране:

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min не е необходимо намаляване на дневната доза или на честотата на прилагане.

При пациенти с креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min, началната дневна доза MIRAPEXIN трябва да се разпредели в два отделни приема, като се започне с 0,088 mg база (0,125 mg сол) два пъти дневно (0,176 mg база/0,25 mg сол дневно). Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1,57 mg прамипексол база (2,25 mg сол).

При пациенти с креатининов клирънс под 20 ml/min дневната доза на MIRAPEXIN се прилага веднъж дневно, с начална доза от 0,088 mg база (0,125 mg сол) дневно. Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1,1 mg прамипексол база (1,5 mg сол).

Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, дневната доза на MIRAPEXIN трябва да бъде понижена с толкова процента, с колкото се е понижил креатининовия клирънс, т.е. при спадане на креатининовия клирънс с 30%, дневната доза MIRAPEXIN трябва да бъде понижена с 30%. Дневната доза може да се раздели на два отделни приема при креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min и да се приема еднократно при креатининов клирънс под 20 ml/min.

Пациенти с чернодробни увреждания:

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на MIRAPEXIN обаче не е проучено.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN при деца под 18 години не са установени. Употребата на MIRAPEXIN при болест на Parkinson няма практическо приложение в педиатричната популация.

Синдром на неспокойни крака

Препоръчаната начална доза MIRAPEXIN е 0,088 mg база (0,125 mg сол), приемана един път дневно 2-3 часа преди лягане. При пациенти, нуждаещи се от допълнително облекчаване на симптоматиката, дозата може да бъде увеличена на всеки 4-7 дена до максимална доза 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден (както е показано в таблицата по-долу).

Схема на дозиране на MIRAPEXIN		
Стъпки на титриране	Веднъж дневно Вечерна доза (mg база)	Веднъж дневно Вечерна доза (mg сол)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* ако е необходимо		

Степента на повлияване на пациента трябва да се оцени след 3 месеца лечение и необходимостта от продължаване на лечението трябва да се преразгледа. Ако лечението е прекъснато повече от няколко дни, то трябва да започне отново с титриране на дозата, както е изложено по-горе.

Прекратяване на лечението

Тъй като дневната доза за лечение на Синдром на неспокойни крака няма да надвишава 0,54 mg база (0,75 mg сол) MIRAPEXIN може да бъде прекратен без да се намалява постепенно. По време на 26-седмично плацебо контролирано изпитване, при 10% (14 от 135) от пациентите е наблюдаван ребаунд на Синдрома на неспокойните крака (влошаване на тежестта на симптомите в сравнение с изходното ниво), след рязко прекратяване на лечението. Установено е, че този ефект е сходен при всички дози.

Пациенти с бъбречни увреждания

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. При пациенти с креатининов клирънс над 20 ml/min не е необходимо понижаване на дневната доза.

Употребата на MIRAPEXIN не е проучена при пациенти на хемодиализа или при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Пациенти с чернодробни увреждания

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на MIRAPEXIN при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Синдром на Tourette

Педиатрична популация

MIRAPEXIN не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годиши, тъй като ефикасността и безопасността при тази популация не са установени. MIRAPEXIN не трябва да бъде прилаган на деца или юноши със синдром на Tourette, поради отрицателното съотношение полза-риск за това заболяване (вж точка 5.1).

Начин на приложение

Таблетките се приемат през устата, като се гълтат с течност и могат да се приемат както с храна, така и без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва MIRAPEXIN на пациенти с бъбречно увреждане за лечение на болест на Parkinson, се препоръчва понижаване на дозата като се следват указанията в точка 4.2.

Халюцинации

Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни).

Дискинезия

При напреднала болест на Parkinson при комбинирано лечение с леводопа е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата MIRAPEXIN. При появата им трябва да се намали дозата на леводопа.

Епизоди на внезапно заспиване и сомнолентност

Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Parkinson. В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на терапия с MIRAPEXIN. Пациентите, при които се появяват сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат да шофират или работят с машини. В допълнение трябва да се има предвид намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.5, 4.7 и точка 4.8).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че могат да се появят поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане и повишена сексуалност се съобщават при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN.. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Мания и делириум

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на мания и делириум. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че при пациенти, лекувани с прамипексол може да възникнат мания и делириум. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Пациенти с психотични нарушения

Пациентите с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти само в случаите, когато очакваната полза е по-голяма от потенциалния риск. Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Офталмологични прегледи

Препоръчват се офталмологични прегледи на редовни интервали или при поява на аномалии в зрението.

Тежко сърдечно-съдово заболяване

При тежко сърдечно-съдово заболяване лекарството трябва да се прилага внимателно. Препоръчва се мониториране на кръвното налягане, особено при започване на лечението, поради риск от ортостатична хипотония във връзка с лечението с допаминергични лекарства.

Невролептичен малигнен синдром

Симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром, са описани при внезапното спиране на допаминергичното лечение (вж. точка 4.2).

Влошаване

Има сведения в литературата, които показват че лечението на Синдром на неспокойни крака с допаминергични лекарствени продукти може да доведе до влошаване. Влошаването се свързва с по-ранно начало на симптоматиката вечер (или дори следобед), нарастване на симптомите и разпространето им до включване на други крайници. Влошаването е специално изследвано в контролирано клинично изпитване с продължителност 26 седмици. Влошаване е наблюдавано при 11,8% от пациентите в групата, лекувана с прамипексол (N = 152) и 9,4% от пациентите в групата, лекувана с плацебо (N = 149). Анализът по Kaplan-Meier за времето до настъпване на влошаване, не показва значима разлика между групите, лекувани с прамипексол и плацебо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързване с плазмения протеин

Прамипексол се свързва в много ниска степен с плазмени протеини (< 20%) и при хора претърпява малка биотрансформация. Поради това не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, повлияващи свързването с плазмени протеини или елиминирането чрез биотрансформация. Тъй като антихолинергичните лекарства се елиминират главно посредством биотрансформация, възможността за взаимодействие с тях е ограничена, но не са проведени проучвания в тази насока. Няма фармакокинетично взаимодействие със сележилин и леводопа.

Инхибитори/конкуренти на активния път за елиминиране през бъбреците

Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол с приблизително 34%, вероятно поради инхибиране на катйонната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради това лекарствени продукти, които са инхибитори на този активен път за елиминиране през бъбреците или, които се елиминират посредством него, такива като циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, хинин и прокаинамид могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което да се понижи клирънсът на прамипексол. Понижаване на дозата на прамипексол следва да се има предвид при едновременна употреба на тези лекарствени продукти с MIRAPEXIN.

Комбинация с леводопа

Когато MIRAPEXIN се дава в комбинация с леводопа се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозировката на другите антипаркинсонови лекарствени продукти докато се повишава дозата на MIRAPEXIN.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.4 , 4.7 и 4.8).

Антипсихотични лекарствени продукти

Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът при хора по време на бременност и кърмене не е проучен. Прамипексол не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (вж. точка 5.3).

MIRAPEXIN не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на фетуса.

Кърмене

Тъй като лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин при хора, се очаква спиране на кърмата. Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на прамипексол в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с активното вещество радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата.

Тъй като липсват данни при хора, MIRAPEXIN не бива да се прилага в периода на кърмене. При наложителна употреба, трябва да се преустанови кърменето.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта върху фертилитета при хора. При проучвания при животни прамипексол повлиява еструс циклите и намалява фертилитета при женските, както се очаква за допаминов агонист. Тези проучвания не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета при мъжките.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRAPEXIN може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с MIRAPEXIN, при които се наблюдава сънливост и/или внезапно заспиване през деня, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не упражняват дейности, при които нарушената бдителност би изложила тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (например работа с машини) до изчезването на тези повтарящи се епизоди и сънливост (вж. също точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Очаквани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са очаквани при употреба на MIRAPEXIN: патологични сънища, амнезия, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и

натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт, сърдечна недостатъчност, объркване, запек, делириум, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, мания, гадене, параноя, периферен оток, пневмония, сърбеж, обрив и други реакции на свръчувствителност, безпокойство, сънливост, епизоди на внезапно заспиване, синкоп, зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота, повръщане, понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото.

Въз основа на анализи на сборни плацебо контролирани проучвания, в които са участвали 1923 пациенти на прамипексол и 1354 пациента на плацебо, нежелани лекарствени реакции са съобщавани често и в двете групи. 63% от пациентите на прамипексол и 52% от пациентите на плацебо съобщават поне една нежелана лекарствена реакция.

Таблицы 1 и 2 показват честотата на нежелани лекарствени реакции от плацебо-контролирани клинични проучвания при болест на Parkinson и Синдром на неспокойни крака. Нежеланите лекарствени реакции, показани в тези таблици са онези събития, които се появяват при 0,1% или повече от пациентите, лекувани с прамипексол и са съобщавани значително по-често при пациенти, приемащи прамипексол в сравнение с плацебо, или където събитието се смята за клинично свързано. Болшинството от нежеланите лекарствени реакции са леки до средно-тежки, като обикновено започват в началото на терапията и има тенденция да изчезват, дори когато терапията е продължена.

В рамките на системно-органните класове, нежеланите лекарствени реакции са изброени според честотата (броя пациенти, при които се очаква да се прояви реакцията), като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Най-чести нежелани реакции при Паркинсонова болест

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с болест на Parkinson, по-често при лечение с прамипексол в сравнение с плацебо, са гадене, дискинезия, хипотония, замаяност, сънливост, безсъние, запек, халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост нарастват при дози по-високи от 1,5 mg прамипексол сол на ден (вж. точка 4.2). Почеста нежелана реакция при комбинация с леводопа е дискинезията. В началото на лечението може да се наблюдава поява на хипотония, особено при бързо титриране на дозата прамипексол.

Таблица 1: Болест на Parkinson

Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости, обърканост, халюцинации, безсъние
Нечести	склонност към преяждане ¹ , прекомерна склонност към пазаруване, налудничавост, хиперфагия ¹ , хиперсексуалност, нарушение на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство, делириум
Редки	мания
Нарушения на нервната система	
Много чести	замаяност, дискинезия, сънливост
Чести	главоболие
Нечести	амнезия, хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Чести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Чести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора, периферен оток
Изследвания	
Чести	понижаване на теглото, включително понижен апетит
Нечести	покачване на теглото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 2 762 пациенти с Болестта на Parkinson, лекувани с прамипексол.

Синдром на неспокойни крака, най-чести нежелани реакции

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти със Синдром на неспокойни крака, лекувани с прамипексол, са гадене, главоболие, замаяност и умора. Гадене и умора се съобщават по-често при жени, лекувани с MIRAPEXIN (съответно 20,8% и 10,5%) в сравнение с мъже (съответно 6,7% и 7,3%).

Таблица 2: Синдром на неспокойни крака

Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония ¹
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, безсъние
Нечести	поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт ¹ , обърканост, налудничавост ¹ , халюцинации, хиперфагия ¹ , нарушение на либидото, параноя ¹ , безпокойство, мания ¹ , делириум ¹
Нарушения на нервната система	
Чести	замаяност, главоболие, сънливост
Нечести	амнезия ¹ , дискинезия, хиперкинезия ¹ , епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Нечести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Нечести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора
Нечести	периферен оток
Изследвания	
Нечести	понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 1 395 пациенти със Синдром на неспокойни крака, лекувани с прамипексол.

Сънливост

Прамипексол е свързан често със сънливост и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (вж. също точка 4.4).

Нарушения в либидото

Прамипексол може да бъде свързан нечесто със нарушения в либидото (повишаване или понижаване).

Нарушения в контрола на импулсите

Патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN (вж. точка 4.4).

В ретроспективен скрининг на представителна извадка и проучване случай-контрола, включващи 3090 пациенти с паркинсонова болест 13,6% от всички пациенти, подложени на допаминергично лечение или не-допаминергично лечение имат симптоми на нарушение в контрола на импулсите в периода на последните шест месеца. Наблюдаваните прояви включват патологична склонност към хазарт, прекомерна склонност към пазаруване, компулсивно преяждане и натрапчиво сексуално поведение (повишена сексуалност). Възможните независими рискови фактори за нарушения в контрола на импулсите включват допаминергично лечение и по-високи дози на допаминергично лечение, по-млада възраст (≤ 65 години), безбрачие и съобщена фамилна анамнеза за склонност към хазарт.

Сърдечна недостатъчност

По време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит е съобщавана сърдечна недостатъчност при пациенти с прамипексол. По време на фармакоепидемиологичните проучвания, приложението на прамипексол е свързано с повишен риск от сърдечна недостатъчност в сравнение с неприлагането на прамипексол (наблюдавана степен на риска 1.86; 95% CI, 1,21-2,85).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с тежки случаи на предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, съответстващи на фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, възбуда и хипотония. Не е установен антидот при предозиране с допаминов агонист. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система може да се приложат невролептици. При предозиране може да са необходими общи поддържащи мероприятия в комбинация със стомашна промивка, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови лекарства, допаминови агонисти, АТС код: N04BC05

Механизъм на действие

Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D2 допаминовите рецептори, и по-специално има афинитет към техния подтип D3, и има пълна вътрешна активност.

Прамипексол облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучвания при животни сочат, че прамипексол инхибира синтеза, отделянето и метаболизма на допамина.

Механизмът на действие на прамипексол като средство за лечение на Синдром на неспокойни крака е неизвестно. Неврофармакологични доказателства предполагат първично включване на допаминергичната система.

Фармакодинамични ефекти

При доброволци е наблюдавано доза-зависимо намаление на пролактин. При клинично изпитване със здрави доброволци, в което MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване се титрират по-бързо (на всеки 3 дни) от препоръчаните до 3,15 mg прамипексол база (4,5 mg сол) на ден, е наблюдавано повишаване на кръвното налягане и ускоряване на сърдечния ритъм. Такива ефекти не се наблюдават при изпитване с пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност при болест на Parkinson

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Parkinson. Проведени са плацебо-контролирани клинични проучвания, включващи 1 800 пациента в стадий на заболяване I-V по Hoehn и Yahr, лекувани с прамипексол. Извън тях, около 1 000, които са били в напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от моторни усложнения.

Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала болест на Parkinson се поддържа в контролирани клинични проучвания за период от около шест месеца. В отворени допълнителни проучвания за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността.

При контролирано двойно сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, начална терапия с прамипексол значимо отлага настъпването на моторни усложнения и сравнено с начална терапия с леводопа редуцира тяхната поява. Това отлагане на моторните усложнения при прамипексол следва да се балансира спрямо по-голямото подобрене на моторната функция при леводопа (измерено чрез средната промяна по UPDR-скала). Общата честота на халюцинации и сънливост принципно е по-висока във фазата на увеличаване на дозата при групата с прамипексол. Въпреки това, не е имало значителна разлика през поддържащата фаза. Тези данни трябва да се имат предвид при започване на лечението с прамипексол при пациенти с болест на Parkinson.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Клинична ефикасност и безопасност при Синдром на неспокойни крака

Ефикасността на прамипексол е оценена в четири плацебо-контролирани клинични проучвания при приблизително 1000 пациента с умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойни крака.

Първичните крайни резултати за ефикасност са средната разлика от началните стойности, измерена по Оценъчната скала на Синдром на неспокойните крака (IRLS) и по Общо клинично впечатление за подобрението (CGI-I). И за двете първични крайни точки са наблюдавани статистически значими разлики в групите на прамипексол с дози 0,25 mg, 0,5 mg и 0,75 mg прамипексол сол в сравнение с плацебо. След 12 седмици на лечение началните стойности по IRLS резултат са подобрени от 23,5 на 14,1 точки за плацебо и от 23,4 на 9,4 точки за прамипексол (комбинирани дози). Коригираната средна разлика е -4,3 точки (CI 95% -6,4; -2,1 точки, $p < 0,0001$). Степените на отговор по CGI-I (подобрена, много подобрена) са 51,2% и 72,0% съответно за плацебо и прамипексол (разлика 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$). Ефикасността е наблюдавана след първата седмица на лечение с 0,088 mg база (0,125 mg сол) на ден.

В плацебо-контролирано полисомнографско проучване за период от 3 седмици MIRAPEXIN значимо намалява броя на периодичните движения на крайниците по време на покой в легло.

Дългосрочната ефикасност е оценена в плацебо контролирано клинично изпитване. След 26-седмичен период на лечение, се наблюдава коригирано средно намаление на общия скор по IRLS от 13,7 и 11,1 точки, съответно в групата, лекувана с прамипексол и тази, лекувана с плацебо, със статистически значима ($p = 0,008$) средна разлика при лечението от -2,6. Степента на повлияване по CGI-I –(с изразено подобрене; със силно изразено подобрене) е 50,3 % (80 от 159) и 68,5 % (111 от 162) съответно при групите, лекувани с плацебо и прамипексол ($p=0,001$), което съответства на брой, нуждаещи се от лечение (NNT) пациенти - 6 (95%CI: 3,5; 13,4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при Синдром на неспокойните крака (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Клинична ефикасност и безопасност при синдром на Tourette

Ефикасността на прамипексол (0,0625-0,5 mg на ден) при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години със синдром на Tourette, е оценена чрез 6-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване с променлива доза. Рандомизирани са общо 63 пациенти (43 на прамипексол, 20 на плацебо). Първичната крайна точка е промяната на Общия тик скор (Total Tic Score (TTS)) по Скалата Yale за глобалната тежест на тиковите (Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)), в сравнение с изходното ниво. Не е установена разлика между прамипексол и плацебо както по отношение на първичната крайна точка, така и по отношение на никоя от вторичните крайни точки за ефикасност, включително Общия YGTSS скор, Общото впечатление на пациента за подобрене (Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)), Клиничното общо впечатление за подобрене (Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)), или Клиничните общи впечатления за тежестта на заболяването (Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S)). Нежелани събития, възникнали при най-малко 5% от пациентите в групата на прамипексол, и по-чести при пациентите лекувани с прамипексол, в сравнение с пациентите на плацебо, са: главоболие (27,9%, плацебо - 25%), сънливост (7,0%, плацебо – 5,0%), гадене (18,6%, плацебо – 10,0%), повръщане (11,6%, плацебо – 0,0%), болка в горната абдоминална област (7,0%, плацебо – 5,0%), ортостатична хипотония (9,3%, плацебо – 5,0%), миалгия (9,3%, плацебо - 5,0%), нарушения на съня (7,0%, плацебо – 0,0%), диспнея (7,0%, плацебо – 0,0%), инфекция на горните дихателни пътища (7,0%, плацебо – 5,0%). Други значими нежелани събития, водещи до прекъсване на лечението при пациентите, приемащи прамипексол, са състояние на обърканост, смущения в говора и влошаване на състоянието (вижте точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прамипексол се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е повече от 90% и максимални плазмени концентрации се достигат между 1 и 3 часа. Приемът с храна не намалява степента на абсорбция на прамипексол, но понижава нейната скорост. Прамипексол е с линейна кинетика и с малки различия в плазмените концентрации при различните пациенти.

Разпределение

Свързването на прамипексол с протеините при хора е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (около 8 пъти по-високи от тези в плазмата).

Биотрансформация

Прамипексол се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

Елиминиране

Основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на непроменен прамипексол. Приблизително 90% от белязаната с ¹⁴C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2% се откриват във фекалиите. Тоталният клирънс на прамипексол е около 500 ml/min, а бъбречният клирънс - приблизително 400 ml/min. Времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно приложение показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система и вероятно се дължат на прекалено силен фармакодинамичен ефект на прамипексол.

При малки прасенца е наблюдавано понижаване на диастолното и систолно налягане и на сърдечната честота, а тенденция за хипотоничен ефект е забелязана при маймуни.

Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на прамипексол по отношение на бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени.

При плъхове е наблюдавано забавяне на половото развитие (т.е. разделяне на препуциума и вагинално отваряне). Значението при хора не е известно.

Прамипексол не е генотоксичен. При проучвания за карциногенен потенциал мъжки плъхове развиват хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на прамипексол върху пролактина. Тази находка не е релевантна към клиничната употреба. Същото проучване показва, че в дози 2 mg/kg (сол) и по-високи от тях прамипексол се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Последната находка не се среща при пигментирани плъхове и не е наблюдавана при 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки албиноси, както и при нито един от другите изследвани видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
царевично нишесте
силициев диоксид, безводен
повидон К 25
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхраняват над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

6.5 Данни за опаковката

ОРА/алуминий/PVC алуминиеви блистери
Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки.
Картонени кутии, съдържащи 3 или 10 блистера (30 или 100 таблетки)

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/009-010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 23 февруари 1998
Дата на последно подновяване: 23 февруари 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,26 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 0,375 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*), еквивалентен на 0,26 mg прамипексол (*pramipexole*).

Внимание:

Дозите прамипексол, публикувани в литературата се отнасят за неговата сол.

Поради това дозите ще бъдат изразявани по-долу като прамипексол база и като прамипексол под формата на сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Таблетките са бели до почти бели с кръгла форма, със скосени ръбове и имат вдлъбнат релефен код (от едната страна код P1, а от другата страна символа на компанията Boehringer Ingelheim).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MIRAPEXIN е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на идиопатична болест на Parkinson самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става непостоянен и се наблюдават флукуации в терапевтичния ефект (флукуации при изчерпване на дозата или “on off” флукуации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване са перорална форма на прамипексол за еднократен дневен прием.

Начално лечение:

Дозата трябва постепенно да се повишава, като се започне с 0,26 mg база (0,375 mg сол) дневно, след което се увеличава на всеки 5 - 7 дни. Ако при пациента не се установяват непоносими нежелани лекарствени реакции, дозата следва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

Схема на дозиране на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване чрез повишаване на дозите		
Седмица	Дневна доза (mg база)	Дневна доза (mg сол)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Ако се налага по-нататъшно увеличаване на дозата, дневната доза следва да се повишава с 0,52 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,15 mg база (4,5 mg сол). Все пак трябва да се отбележи, че случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,05 mg база (1,5 mg сол) на ден (вж. точка 4.8).

Пациентите, приемащи MIRAPEXIN таблетки могат да преминат към MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на следващия ден сутринта със същата дневна доза. След преминаване към MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване дозата може да бъде коригирана в зависимост от терапевтичния отговор на пациента (вж. точка 5.1).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната доза прамипексол трябва да бъде в рамките на 0,26 mg база (0,375 mg сол) до максимална доза 3,15 mg база (4,5 mg сол) дневно. По време на основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,05 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата следва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и появата на нежелани реакции. В клинични изпитвания около 5% от пациентите са получавали дози под 1,05 mg база (1,5 mg сол). При напреднала болест на Parkinson дози прамипексол по-високи от 1,05 mg база (1,5 mg сол) на ден може да са подходящи за болни, при които ще бъде намалявана дозата на леводопа. Препоръчва се дозировката на леводопа да се понижава, както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с MIRAPEXIN, в зависимост от реакциите на отделните пациенти (вж. точка 4.5).

Пропусната доза

Когато е пропуснат приемът на доза, MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване трябва да се приемат в рамките до 12 часа от обичайното време за прием. След повече от 12 часа, пропуснатата доза трябва да се прескочи и следващата доза трябва да се приеме на следващия ден в обичайното време за прием.

Прекратяване на лечението:

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром. Прамипексол трябва да бъде намаляван постепенно с 0,52 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се редуцира до 0,52 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,26 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречни увреждания:

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. За започване на лечението се препоръчва следната схема на дозиране:

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min не е необходимо намаляване на дневната доза или на честотата на приемане.

При пациенти с креатининов клирънс между 30 и 50 ml/min лечението трябва да започне с 0,26 mg MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване през ден. Необходимо е повишено внимание и трябва да се направи внимателна оценка на терапевтичния отговор и поносимостта, преди да се повиши дневната доза след една седмица. Ако е необходимо по-нататъшно повишаване на дозата, тя трябва да бъде увеличавана с 0,26 mg прамипексол база през интервали от една седмица до максимална доза от 1,57 mg прамипексол база (2,25 mg сол) дневно.

Лечението на пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min с MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване не се препоръчва, тъй като няма данни при тази популация от пациенти. Трябва да се има предвид употребата на MIRAPEXIN таблетки.

Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, трябва да се следват препоръките, дадени по-горе.

Пациенти с чернодробни увреждания:

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на MIRAPEXIN обаче не е проучено.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN при деца под 18 години не са установени.

Употребата на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване при болест на Parkinson няма практическо приложение в педиатричната популация.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се дъвчат, разделят или разтрошават. Таблетките могат да се приемат както с храна, така и без храна и трябва да се приемат всеки ден приблизително по едно и също време.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва MIRAPEXIN на пациенти с бъбречно увреждане за лечение на болест на Parkinson, се препоръчва понижаване на дозата като се следват указанията в точка 4.2.

Халюцинации

Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупреждени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни).

Дискинезия

При напреднала болест на Parkinson при комбинирано лечение с леводопа е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата MIRAPEXIN. При появата им трябва да се намали дозата на леводопа.

Епизоди на внезапно заспиване и сомнолентност

Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Parkinson. В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупреждени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на терапия с MIRAPEXIN. Пациентите, при които се появяват сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат да шофират или работят с машини. В допълнение трябва да се има предвид намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.5, 4.7 и 4.8).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че могат да се появят поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с допаминови

агонисти, включително MIRAPEXIN. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Мания и делириум

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на мания и делириум. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че при пациенти, лекувани с прамипексол може да възникнат мания и делириум. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Пациенти с психотични нарушения

Пациентите с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти само в случаите, когато очакваната полза е по-голяма от потенциалния риск. Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Офталмологични прегледи

Препоръчват се офталмологични прегледи на редовни интервали или при поява на аномалии в зрението.

Тежко сърдечно-съдово заболяване

При тежко сърдечно-съдово заболяване лекарството трябва да се прилага внимателно. Препоръчва се мониториране на кръвното налягане, особено при започване на лечението, поради риск от ортостатична хипотония във връзка с лечението с допаминергични лекарства.

Невролептичен малигнен синдром

Симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром, са описани при внезапното спиране на допаминергичното лечение (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързване с плазменния протеин

Прамипексол се свързва в много ниска степен с плазмени протеини (< 20%) и при хора претърпява малка биотрансформация. Поради това не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, повлияващи свързването с плазмени протеини или елиминирането чрез биотрансформация. Тъй като антихолинергичните лекарства се елиминират главно посредством биотрансформация, възможността за взаимодействие с тях е ограничена, но не са проведени проучвания в тази насока. Няма фармакокинетично взаимодействие със сележилин и леводопа.

Инхибитори/конкуренти на активния път за елиминиране през бъбреците

Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол с приблизително 34%, вероятно поради инхибиране на катйонната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради това лекарствени продукти, които са инхибитори на този активен път за елиминиране през бъбреците или, които се елиминират посредством него, такива като циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, хинин и прокаинамид могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което да се понижи клирънсът на прамипексол. Понижаване на дозата на прамипексол следва да се има предвид при едновременна употреба на тези лекарствени продукти с MIRAPEXIN.

Комбинация с леводопа

Когато MIRAPEXIN се дава в комбинация с леводопа се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозировката на другите антипаркинсонови лекарствени продукти докато се повишава дозата на MIRAPEXIN.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.4, 4.7 и 4.8).

Антипсихотични лекарствени продукти

Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.4), ако могат да се очакват антагонистични ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът при хора по време на бременност и кърмене не е проучен. Прамипексол не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (вж. точка 5.3).

MIRAPEXIN не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на фетуса.

Кърмене

Тъй като лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин при хора, се очаква спиране на кърмата. Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на прамипексол в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с активното вещество радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата.

Тъй като липсват данни при хора, MIRAPEXIN не бива да се прилага в периода на кърмене. При наложителна употреба, трябва да се преустанови кърменето.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта върху фертилитета при хора. При проучвания при животни прамипексол повлиява еструс циклите и намалява фертилитета при женските, както се очаква за допаминов агонист. Тези проучвания не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета при мъжките.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRAPEXIN може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с MIRAPEXIN, при които се наблюдава сънливост и/или внезапно заспиване през деня, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не упражняват дейности, при които нарушената бдителност би изложила тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (например работа с машини) до изчезването на тези повтарящи се епизоди и сънливост (вж. също точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Очаквани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са очаквани при употреба на MIRAPEXIN: патологични сънища, амнезия, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт, сърдечна недостатъчност, объркване, запек, делириум, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, мания, гадене, параноя, периферен оток, пневмония, сърбеж, обрив и други реакции на свръчувствителност, безпокойство, сънливост, епизоди на внезапно заспиване, синкоп, зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота, повръщане, понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото.

Въз основа на анализи на сборни плацебо контролирани проучвания, в които са участвали 1778 пациенти с болест на Parkinson на прамипексол и 1354 пациенти на плацебо, нежелани лекарствени реакции са съобщавани често и в двете групи. 67% от пациентите на прамипексол и 54% от пациентите на плацебо съобщават поне една нежелана лекарствена реакция.

Нежеланите лекарствени реакции, показани в таблицата по-долу са онези събития, които се появяват при 0,1% или повече от пациентите, лекувани с прамипексол и са съобщавани значително по-често при пациенти, приемащи прамипексол в сравнение с плацебо, или където събитието се смята за клинично значимо. Болшинството от нежеланите лекарствени реакции са леки до средно-тежки, като обикновено започват в началото на терапията и има тенденция да изчезват, дори когато терапията е продължена.

В рамките на системно-органичните класове, нежеланите лекарствени реакции са изброени според честотата (броя пациенти, при които се очаква да се прояви реакцията), като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с болест на Parkinson, по-често при лечение с прамипексол в сравнение с плацебо, са гадене, дискинезия, хипотония, замаяност, сънливост, безсъние, запек, халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост нарастват при дози по-високи от 1,5 mg прамипексол сол на ден (вж. точка 4.2). Почеста нежелана реакция при комбинация с леводопа е дискинезията. В началото на лечението може да се наблюдава поява на хипотония, особено при бързо титриране на дозата прамипексол.

Системо-органни класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости, обърканост, халюцинации, безсъние
Нечести	склонност към преяждане ¹ , прекомерна склонност към пазаруване, налудничавост, хиперфагия ¹ , хиперсексуалност, нарушение на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство, делириум
Редки	мания
Нарушения на нервната система	
Много чести	замаяност, дискинезия, сънливост
Чести	главоболие
Нечести	амнезия, хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Чести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Чести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора, периферен оток
Изследвания	
Чести	понижаване на теллото, включително понижен апетит
Нечести	покачване на теллото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 2 762 пациенти с Болестта на Parkinson, лекувани с прамипексол.

Сънливост

Прамипексол е свързан често със сънливост и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (вж. също точка 4.4).

Нарушения в либидото

Прамипексол може да бъде свързан нечесто с нарушения в либидото (повишаване или понижаване).

Нарушения в контрола на импулсите

Патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN (вж. точка 4.4).

В ретроспективен скрининг на представителна извадка и проучване случай-контрола, включващи 3090 пациенти с паркинсонова болест 13,6% от всички пациенти, подложени на допаминергично лечение или не-допаминергично лечение имат симптоми на нарушение в контрола на импулсите в периода на последните шест месеца. Наблюдаваните прояви включват патологична склонност към хазарт, прекомерна склонност към пазаруване, компулсивно преяждане и натрапчиво сексуално поведение (повишена сексуалност). Възможните независими рискови фактори за нарушения в контрола на импулсите включват допаминергично лечение и по-високи дози на допаминергично лечение, по-млада възраст (≤ 65 години), безбрачие и съобщена фамилна анамнеза за склонност към хазарт.

Сърдечна недостатъчност

По време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит е съобщавана сърдечна недостатъчност при пациенти с прамипексол. По време на фармакоепидемиологичните проучвания, приложението на прамипексол е свързано с повишен риск от сърдечна недостатъчност в сравнение с неприлагането на прамипексол (наблюдавана степен на риска 1.86; 95% CI, 1,21-2,85).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с тежки случаи на предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, съответстващи на фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, възбуда и хипотония. Не е установен антидот при предозиране с допаминов агонист. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система може да се приложат невролептици. При предозиране може да са необходими общи поддържащи мероприятия в комбинация със стомашна промивка, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови лекарства, допаминови агонисти, АТС код: N04BC05

Механизъм на действие

Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D2 допаминовите рецептори, и по-специално има афинитет към техния подтип D3, и има пълна вътрешна активност.

Прамипексол облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучвания при животни сочат, че прамипексол инхибира синтеза, отделянето и метаболизма на допамина.

Фармакодинамични ефекти

При доброволци е наблюдавано доза-зависимо намаление на пролактин. При клинично изпитване със здрави доброволци, в което MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване се титрират по-бързо (на всеки 3 дни) от препоръчаните до 3,15 mg прамипексол база (4,5 mg сол) на ден, е наблюдавано повишаване на кръвното налягане и ускоряване на сърдечния ритъм. Такива ефекти не се наблюдават при изпитвания с пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност при болест на Parkinson

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Parkinson. Проведени са плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи 1 800 пациента в стадий на заболяване I-V по Hoehn и Yahr, лекувани с прамипексол. Извън тях, около 1 000, които са били в напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от двигателни усложнения.

Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала болест на Parkinson се поддържа в контролирани клинични проучвания за период от около шест месеца. В отворени допълнителни проучвания за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността.

При контролирано двойно сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, начална терапия с прамипексол значимо отлага настъпването на моторни усложнения и сравнено с начална терапия с леводопа редуцира тяхната поява. Това отлагане на моторните усложнения при прамипексол следва да се балансира спрямо по-голямото подобрение на моторната функция при леводопа (измерено чрез средната промяна по UPDR-скала). Общата честота на халюцинации и сънливост принципно е по-висока във фазата на увеличаване на дозата при групата с прамипексол. Въпреки това, не е имало значителна разлика през поддържащата фаза. Тези данни трябва да се имат предвид при започване на лечението с прамипексол при пациенти с болест на Parkinson.

Ефикасността и безопасността на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване за лечение на болест на Parkinson е оценена в мултинационална програма за лекарствена разработка, включваща три рандомизирани контролирани изпитвания. Двете изпитвания са проведени при пациенти с ранна болест на Parkinson и едно изпитване е проведено при пациенти с напреднала болест на Parkinson.

Превъзходство на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо се наблюдава след 18 седмици на лечение по отношение и на първичните (UPDR-скала, скор по част II+III) и на основните вторични (оценки на респондерите за CGI-I и PGI-I) крайни точки за ефикасност в двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване, включващо общо 539 пациенти с ранна болест на Parkinson. Поддържане на ефикасност се наблюдава при пациентите, лекувани 33 седмици. MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване са не по-малко ефикасни от прамипексол таблетки с незабавно освобождаване, оценено на седмица 33 по UPDR-скала, скор по част II+III.

При двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване, включващо общо 517 пациенти с напреднала болест на Parkinson, които са на съпътстващо лечение с леводопа, превъзходство на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо се наблюдава след 18 седмици на лечение и по отношение и на първичните (UPDR-скала, скор по част II+III) и основните вторични (време на изключване) крайни точки за ефикасност.

Ефикасността и поносимостта на преминаването от MIRAPEXIN таблетки на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на следващия ден сутринта при същата дневна доза са оценени в двойно сляпо клинично проучване при пациенти с ранна болест на Parkinson. Ефикасност се поддържа при 87 от 103 пациенти, преминали на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване. Извън тези 87 пациенти, 82,8% не променят дозата си, 13,8% увеличават и 3,4% намаляват дозата си.

При половината от 16-те пациенти, които не отговарят на критериите за поддържане на ефикасност по UPDR-скала, скор по част II+III, промяната от началните стойности не се счита за клинично значима.

Само един пациент, който е преминал на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване е получил лекарствено свързано нежелано събитие, довело до прекратяване на лечението.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прамипексол се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е повече от 90%.

При изпитване фаза I, при което прамипексол с незабавно освобождаване и таблетки с удължено освобождаване се оценяват в състояние без прием на храна, минималната и пиковата плазмена концентрация (C_{min} , C_{max}) и експозицията (AUC) при еднакви дневни дози на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, приет веднъж дневно и MIRAPEXIN таблетки, приет три пъти на ден са еквивалентни.

Приемът на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно намалява честотата на флуктоации на плазмените концентрации на прамипексол за период от 24 часа, в сравнение с прием три пъти на ден на прамипексол с незабавно освобождаване.

Максималните плазмени концентрации се достигат след около 6 часа след прием на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно. Стационарно състояние на експозиция се достига най-малко след 5 дни на непрекъснат прием.

Едновременният прием на храна не повлиява бионаличността на прамипексол. Приемът на месо с високо съдържание на мазнини предизвиква повишаване на плазмената концентрация (C_{max}) с около 24% след прилагане на еднократна доза и с около 20% след многократно прилагане и води до забавяне с около 2 часа на времето за достигане на пикова концентрация при здрави доброволци. Общата експозиция (AUC) не се повлиява от едновременния прием на храна. Повишаването на C_{max} не се смята за клинично значимо. При проучванията фаза III, които установяват безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, пациентите са инструктирани да приемат изследвания лекарствен продукт независимо от приема на храна.

Докато телесното тегло не влияе на AUC, установено е, че повлиява обема на разпределение и следователно и пиковите плазмени концентрации C_{max} . По-ниско телесно тегло с 30 kg води до повишаване на C_{max} с 45%. Въпреки това, в изследвания фаза III при пациенти с болест на Parkinson не се установява клинично значимо влияние на телесното тегло върху терапевтичния ефект и поносимостта на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване.

Разпределение

Прамипексол е с линейна кинетика и с малки различия в плазмените концентрации при различните пациенти. Свързването на прамипексол с протеините при хора е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (около 8 пъти по-високи от тези в плазмата).

Биотрансформация

Прамипексол се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

Елиминиране

Основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на непроменен прамипексол. Приблизително 90% от белязаната с ^{14}C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2% се откриват във фекалиите. Тоталният клирънс на прамипексол е около 500 ml/min, а бъбречният клирънс - приблизително 400 ml/min. Времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно приложение показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система и вероятно се дължат на прекалено силен фармакодинамичен ефект на прамипексол.

При малки прасенца е наблюдавано понижаване на диастолното и систолно налягане и на сърдечната честота, а тенденция за хипотоничен ефект е забелязана при маймуни. Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на прамипексол по отношение на бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени.

При плъхове е наблюдавано забавяне на половото развитие (т.е. разделяне на препуциума и вагинално отваряне). Значението при хора не е известно.

Прамипексол не е генотоксичен. При проучвания за карциногенен потенциал мъжки плъхове развиват хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на прамипексол върху пролактина. Тази находка не е релевантна към клиничната употреба. Същото проучване показва, че в дози 2 mg/kg (сол) и по-високи от тях прамипексол се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Последната находка не се среща при пигментирани плъхове и не е наблюдавана при 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки албиноси, както и при нито един от другите изследвани видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

хипромелоза 2208
царевично нишесте
карбомер 941
силициев диоксид, безводен
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

ОРА/алуминий/PVC алуминиеви блистери

Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки с удължено освобождаване.

Картонени кутии, съдържащи 1, 3 или 10 блистерни ленти (10, 30 или 100 таблетки с удължено освобождаване)

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/013-015

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 23 февруари 1998

Дата на последно подновяване: 23 февруари 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,52 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 0,75 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*), еквивалентен на 0,52 mg прамипексол (*pramipexole*).

Внимание:

Дозите прамипексол, публикувани в литературата се отнасят за неговата сол.

Поради това дозите ще бъдат изразявани по-долу като прамипексол база и като прамипексол под формата на сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Таблетките са бели до почти бели с кръгла форма, със скосени ръбове и имат вдлъбнат релефен код (от едната страна код P2, а от другата страна символа на компанията Boehringer Ingelheim).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MIRAPEXIN е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на идиопатична болест на Parkinson самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става непостоянен и се наблюдават флукуации в терапевтичния ефект (флукуации при изчерпване на дозата или “on off” флукуации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване са перорална форма на прамипексол за еднократен дневен прием.

Начално лечение:

Дозата трябва постепенно да се повишава, като се започне с 0,26 mg база (0,375 mg сол) дневно, след което се увеличава на всеки 5 - 7 дни. Ако при пациента не се установяват непоносими нежелани лекарствени реакции, дозата следва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

Схема на дозиране на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване чрез повишаване на дозите		
Седмица	Дневна доза (mg база)	Дневна доза (mg сол)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Ако се налага по-нататъшно увеличаване на дозата, дневната доза следва да се повишава с 0,52 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,15 mg база (4,5 mg сол). Все пак трябва да се отбележи, че случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,05 mg база (1,5 mg сол) на ден (вж. точка 4.8).

Пациентите, приемащи MIRAPEXIN таблетки могат да преминат към MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на следващия ден сутринта със същата дневна доза. След преминаване към MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване дозата може да бъде коригирана в зависимост от терапевтичния отговор на пациента (вж. точка 5.1).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната доза прамипексол трябва да бъде в рамките на 0,26 mg база (0,375 mg сол) до максимална доза 3,15 mg база (4,5 mg сол) дневно. По време на основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,05 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата следва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и появата на нежелани реакции. В клинични изпитвания около 5% от пациентите са получавали дози под 1,05 mg база (1,5 mg сол). При напреднала болест на Parkinson дози прамипексол по-високи от 1,05 mg база (1,5 mg сол) на ден може да са подходящи за болни, при които ще бъде намалявана дозата на леводопа. Препоръчва се дозировката на леводопа да се понижава, както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с MIRAPEXIN, в зависимост от реакциите на отделните пациенти (вж. точка 4.5).

Пропусната доза

Когато е пропуснат приемът на доза, MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване трябва да се приемат в рамките до 12 часа от обичайното време за прием. След повече от 12 часа, пропуснатата доза трябва да се прескочи и следващата доза трябва да се приеме на следващия ден в обичайното време за прием.

Прекратяване на лечението:

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром. Прамипексол трябва да бъде намаляван постепенно с 0,52 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се редуцира до 0,52 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,26 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречни увреждания:

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. За започване на лечението се препоръчва следната схема на дозиране:

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min не е необходимо намаляване на дневната доза или на честотата на приемане.

При пациенти с креатининов клирънс между 30 и 50 ml/min лечението трябва да започне с 0,26 mg MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване през ден. Необходимо е повишено внимание и трябва да се направи внимателна оценка на терапевтичния отговор и поносимостта, преди да се повиши дневната доза след една седмица. Ако е необходимо по-нататъшно повишаване на дозата, тя трябва да бъде увеличавана с 0,26 mg прамипексол база през интервали от една седмица до максимална доза от 1,57 mg прамипексол база (2,25 mg сол) дневно.

Лечението на пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min с MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване не се препоръчва, тъй като няма данни при тази популация от пациенти. Трябва да се има предвид употребата на MIRAPEXIN таблетки.

Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, трябва да се следват препоръките, дадени по-горе.

Пациенти с чернодробни увреждания:

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на MIRAPEXIN обаче не е проучено.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN при деца под 18 години не са установени.

Употребата на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване при болест на Parkinson няма практическо приложение в педиатричната популация.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се дъвчат, разделят или разтрошават. Таблетките могат да се приемат както с храна, така и без храна и трябва да се приемат всеки ден приблизително по едно и също време.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва MIRAPEXIN на пациенти с бъбречно увреждане за лечение на болест на Parkinson, се препоръчва понижаване на дозата като се следват указанията в точка 4.2.

Халюцинации

Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупреждени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни).

Дискинезия

При напреднала болест на Parkinson при комбинирано лечение с леводопа е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата MIRAPEXIN. При появата им трябва да се намали дозата на леводопа.

Епизоди на внезапно заспиване и сомнолентност

Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Parkinson. В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупреждени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на терапия с MIRAPEXIN. Пациентите, при които се появяват сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат да шофират или работят с машини. В допълнение трябва да се има предвид намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.5, 4.7 и 4.8).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че могат да се появят поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с допаминови

агонисти, включително MIRAPEXIN. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Мания и делириум

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на мания и делириум. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че при пациенти, лекувани с прамипексол може да възникнат мания и делириум. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Пациенти с психотични нарушения

Пациентите с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти само в случаите, когато очакваната полза е по-голяма от потенциалния риск. Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Офталмологични прегледи

Препоръчват се офталмологични прегледи на редовни интервали или при поява на аномалии в зрението.

Тежко сърдечно-съдово заболяване

При тежко сърдечно-съдово заболяване лекарството трябва да се прилага внимателно. Препоръчва се мониториране на кръвното налягане, особено при започване на лечението, поради риск от ортостатична хипотония във връзка с лечението с допаминергични лекарства.

Невролептичен малигнен синдром

Симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром, са описани при внезапното спиране на допаминергичното лечение (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързване с плазменния протеин

Прамипексол се свързва в много ниска степен с плазмени протеини (< 20%) и при хора претърпява малка биотрансформация. Поради това не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, повлияващи свързването с плазмени протеини или елиминирането чрез биотрансформация. Тъй като антихолинергичните лекарства се елиминират главно посредством биотрансформация, възможността за взаимодействие с тях е ограничена, но не са проведени проучвания в тази насока. Няма фармакокинетично взаимодействие със сележилин и леводопа.

Инхибитори/конкуренти на активния път за елиминиране през бъбреците

Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол с приблизително 34%, вероятно поради инхибиране на катйонната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради това лекарствени продукти, които са инхибитори на този активен път за елиминиране през бъбреците или, които се елиминират посредством него, такива като циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, хинин и прокаинамид могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което да се понижи клирънсът на прамипексол. Понижаване на дозата на прамипексол следва да се има предвид при едновременна употреба на тези лекарствени продукти с MIRAPEXIN.

Комбинация с леводопа

Когато MIRAPEXIN се дава в комбинация с леводопа се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозировката на другите антипаркинсонови лекарствени продукти докато се повишава дозата на MIRAPEXIN.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.4 , 4.7 и 4.8).

Антипсихотични лекарствени продукти

Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.4), ако могат да се очакват антагонистични ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът при хора по време на бременност и кърмене не е проучен. Прамипексол не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (вж. точка 5.3).

MIRAPEXIN не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на фетуса.

Кърмене

Тъй като лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин при хора, се очаква спиране на кърмата. Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на прамипексол в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с активното вещество радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата.

Тъй като липсват данни при хора, MIRAPEXIN не бива да се прилага в периода на кърмене. При наложителна употреба, трябва да се преустанови кърменето.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта върху фертилитета при хора. При проучвания при животни прамипексол повлиява еструс циклите и намалява фертилитета при женските, както се очаква за допаминов агонист. Тези проучвания не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета при мъжките.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRAPEXIN може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с MIRAPEXIN, при които се наблюдава сънливост и/или внезапно заспиване през деня, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не упражняват дейности, при които нарушената бдителност би изложила тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (например работа с машини) до изчезването на тези повтарящи се епизоди и сънливост (вж. също точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Очаквани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са очаквани при употреба на MIRAPEXIN: патологични сънища, амнезия, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт, сърдечна недостатъчност, объркване, запек, делириум, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, мания, гадене, параноя, периферен оток, пневмония, сърбеж, обрив и други реакции на свръчувствителност, безпокойство, сънливост, епизоди на внезапно заспиване, синкоп, зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота, повръщане, понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото.

Въз основа на анализи на сборни плацебо контролирани проучвания, в които са участвали 1778 пациенти с болест на Parkinson на прамипексол и 1354 пациенти на плацебо, нежелани лекарствени реакции са съобщавани често и в двете групи. 67% от пациентите на прамипексол и 54% от пациентите на плацебо съобщават поне една нежелана лекарствена реакция.

Нежеланите лекарствени реакции, показани в таблицата по-долу са онези събития, които се появяват при 0,1% или повече от пациентите, лекувани с прамипексол и са съобщавани значително по-често при пациенти, приемащи прамипексол в сравнение с плацебо, или където събитието се смята за клинично значимо. Болшинството от нежеланите лекарствени реакции са леки до средно-тежки, като обикновено започват в началото на терапията и има тенденция да изчезват, дори когато терапията е продължена.

В рамките на системно-органичните класове, нежеланите лекарствени реакции са изброени според честотата (броя пациенти, при които се очаква да се прояви реакцията), като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с болест на Parkinson, по-често при лечение с прамипексол в сравнение с плацебо, са гадене, дискинезия, хипотония, замаяност, сънливост, безсъние, запек, халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост нарастват при дози по-високи от 1,5 mg прамипексол сол на ден (вж. точка 4.2). Почеста нежелана реакция при комбинация с леводопа е дискинезията. В началото на лечението може да се наблюдава поява на хипотония, особено при бързо титриране на дозата прамипексол.

Системо-органни класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости, обърканост, халюцинации, безсъние
Нечести	склонност към преяждане ¹ , прекомерна склонност към пазаруване, налудничавост, хиперфагия ¹ , хиперсексуалност, нарушение на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство, делириум
Редки	мания
Нарушения на нервната система	
Много чести	замаяност, дискинезия, сънливост
Чести	главоболие
Нечести	амнезия, хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Чести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Чести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора, периферен оток
Изследвания	
Чести	понижаване на теглото, включително понижен апетит
Нечести	покачване на теглото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 2 762 пациенти с Болестта на Parkinson, лекувани с прамипексол.

Сънливост

Прамипексол е свързан често със сънливост и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (вж. също точка 4.4).

Нарушения в либидото

Прамипексол може да бъде свързан нечесто с нарушения в либидото (повишаване или понижаване).

Нарушения в контрола на импулсите

Патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN (вж. точка 4.4).

В ретроспективен скрининг на представителна извадка и проучване случай-контрола, включващи 3090 пациенти с паркинсонова болест 13,6% от всички пациенти, подложени на допаминергично лечение или не-допаминергично лечение имат симптоми на нарушение в контрола на импулсите в периода на последните шест месеца. Наблюдаваните прояви включват патологична склонност към хазарт, прекомерна склонност към пазаруване, компулсивно преяждане и натрапчиво сексуално поведение (повишена сексуалност). Възможните независими рискови фактори за нарушения в контрола на импулсите включват допаминергично лечение и по-високи дози на допаминергично лечение, по-млада възраст (≤ 65 години), безбрачие и съобщена фамилна анамнеза за склонност към хазарт.

Сърдечна недостатъчност

По време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит е съобщавана сърдечна недостатъчност при пациенти с прамипексол. По време на фармакоепидемиологичните проучвания, приложението на прамипексол е свързано с повишен риск от сърдечна недостатъчност в сравнение с неприлагането на прамипексол (наблюдавана степен на риска 1.86; 95% CI, 1,21-2,85).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с тежки случаи на предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, съответстващи на фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, възбуда и хипотония. Не е установен антидот при предозиране с допаминов агонист. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система може да се приложат невролептици. При предозиране може да са необходими общи поддържащи мероприятия в комбинация със стомашна промивка, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови лекарства, допаминови агонисти, АТС код: N04BC05

Механизъм на действие

Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D2 допаминовите рецептори, и по-специално има афинитет към техния подтип D3, и има пълна вътрешна активност.

Прамипексол облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучвания при животни сочат, че прамипексол инхибира синтеза, отделянето и метаболизма на допамина.

Фармакодинамични ефекти

При доброволци е наблюдавано доза-зависимо намаление на пролактин. При клинично изпитване със здрави доброволци, в което MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване се титрират по-бързо (на всеки 3 дни) от препоръчаните до 3,15 mg прамипексол база (4,5 mg сол) на ден, е наблюдавано повишаване на кръвното налягане и ускоряване на сърдечния ритъм. Такива ефекти не се наблюдават при изпитвания с пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност при болест на Parkinson

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Parkinson. Проведени са плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи 1 800 пациента в стадий на заболяване I-V по Hoehn и Yahr, лекувани с прамипексол. Извън тях, около 1 000, които са били в напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от двигателни усложнения.

Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала болест на Parkinson се поддържа в контролирани клинични проучвания за период от около шест месеца. В отворени допълнителни проучвания за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността.

При контролирано двойно сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, начална терапия с прамипексол значимо отлага настъпването на моторни усложнения и сравнено с начална терапия с леводопа редуцира тяхната поява. Това отлагане на моторните усложнения при прамипексол следва да се балансира спрямо по-голямото подобрене на моторната функция при леводопа (измерено чрез средната промяна по UPDR-скала). Общата честота на халюцинации и сънливост принципно е по-висока във фазата на увеличаване на дозата при групата с прамипексол. Въпреки това, не е имало значителна разлика през поддържащата фаза. Тези данни трябва да се имат предвид при започване на лечението с прамипексол при пациенти с болест на Parkinson.

Ефикасността и безопасността на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване за лечение на болест на Parkinson е оценена в мултинационална програма за лекарствена разработка, включваща три рандомизирани контролирани изпитвания. Двете изпитвания са проведени при пациенти с ранна болест на Parkinson и едно изпитване е проведено при пациенти с напреднала болест на Parkinson.

Превъзходство на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо се наблюдава след 18 седмици на лечение по отношение и на първичните (UPDR-скала, скор по част II+III) и на основните вторични (оценки на респондерите за CGI-I и PGI-I) крайни точки за ефикасност в двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване, включващо общо 539 пациенти с ранна болест на Parkinson. Поддържане на ефикасност се наблюдава при пациентите, лекувани 33 седмици. MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване са не по-малко ефикасни от прамипексол таблетки с незабавно освобождаване, оценено на седмица 33 по UPDR-скала, скор по част II+III.

При двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване, включващо общо 517 пациенти с напреднала болест на Parkinson, които са на съпътстващо лечение с леводопа, превъзходство на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо се наблюдава след 18 седмици на лечение и по отношение и на първичните (UPDR-скала, скор по част II+III) и основните вторични (време на изключване) крайни точки за ефикасност.

Ефикасността и поносимостта на преминаването от MIRAPEXIN таблетки на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на следващия ден сутринта при същата дневна доза са оценени в двойно сляпо клинично проучване при пациенти с ранна болест на Parkinson. Ефикасност се поддържа при 87 от 103 пациенти, преминали на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, Извън тези 87 пациенти, 82,8% не променят дозата си, 13,8% увеличават и 3,4% намаляват дозата си.

При половината от 16-те пациенти, които не отговарят на критериите за поддържане на ефикасност по UPDR-скала, скор по част II+III, промяната от началните стойности не се счита за клинично значима.

Само един пациент, който е преминал на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване е получил лекарствено свързано нежелано събитие, довело до прекратяване на лечението.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прамипексол се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е повече от 90%.

При изпитване фаза I, при което прамипексол с незабавно освобождаване и таблетки с удължено освобождаване се оценяват в състояние без прием на храна, минималната и пиковата плазмена концентрация (C_{min} , C_{max}) и експозицията (AUC) при еднакви дневни дози на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, приет веднъж дневно и MIRAPEXIN таблетки, приет три пъти на ден са еквивалентни.

Приемът на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно намалява честотата на флуктоации на плазмените концентрации на прамипексол за период от 24 часа, в сравнение с прием три пъти на ден на прамипексол с незабавно освобождаване.

Максималните плазмени концентрации се достигат след около 6 часа след прием на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно. Стационарно състояние на експозиция се достига най-малко след 5 дни на непрекъснат прием.

Едновременният прием на храна не повлиява бионаличността на прамипексол. Приемът на месо с високо съдържание на мазнини предизвиква повишаване на плазмената концентрация (C_{max}) с около 24% след прилагане на еднократна доза и с около 20% след многократно прилагане и води до забавяне с около 2 часа на времето за достигане на пикова концентрация при здрави доброволци. Общата експозиция (AUC) не се повлиява от едновременния прием на храна. Повишаването на C_{max} не се смята за клинично значимо. При проучванията фаза III, които установяват безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, пациентите са инструктирани да приемат изследвания лекарствен продукт независимо от приема на храна.

Докато телесното тегло не влияе на AUC, установено е, че повлиява обема на разпределение и следователно и пиковите плазмени концентрации C_{max} . По-ниско телесно тегло с 30 kg води до повишаване на C_{max} с 45%. Въпреки това, в изследвания фаза III при пациенти с болест на Parkinson не се установява клинично значимо влияние на телесното тегло върху терапевтичния ефект и поносимостта на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване.

Разпределение

Прамипексол е с линейна кинетика и с малки различия в плазмените концентрации при различните пациенти. Свързването на прамипексол с протеините при хора е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (около 8 пъти по-високи от тези в плазмата).

Биотрансформация

Прамипексол се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

Елиминиране

Основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на непроменен прамипексол. Приблизително 90% от белязаната с ¹⁴C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2% се откриват във фекалиите. Тоталният клирънс на прамипексол е около 500 ml/min, а бъбречният клирънс - приблизително 400 ml/min. Времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно приложение показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система и вероятно се дължат на прекалено силен фармакодинамичен ефект на прамипексол.

При малки прасенца е наблюдавано понижаване на диастолното и систолно налягане и на сърдечната честота, а тенденция за хипотоничен ефект е забелязана при маймуни.

Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на прамипексол по отношение на бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени.

При плъхове е наблюдавано забавяне на половото развитие (т.е. разделяне на препуциума и вагинално отваряне). Значението при хора не е известно.

Прамипексол не е генотоксичен. При проучвания за карциногенен потенциал мъжки плъхове развиват хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на прамипексол върху пролактина. Тази находка не е релевантна към клиничната употреба. Същото проучване показва, че в дози 2 mg/kg (сол) и по-високи от тях прамипексол се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Последната находка не се среща при пигментирани плъхове и не е наблюдавана при 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки албиноси, както и при нито един от другите изследвани видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза 2208
царевично нишесте
карбомер 941
силициев диоксид, безводен
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

ОРА/алуминий/PVC алуминиеви блистери

Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки с удължено освобождаване.

Картонени кутии, съдържащи 1, 3 или 10 блистерни ленти (10, 30 или 100 таблетки с удължено освобождаване)

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/016-018

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 23 февруари 1998

Дата на последно подновяване: 23 февруари 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 1,05 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 1,5 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*), еквивалентен на 1,05 mg прамипексол (*pramipexole*).

Внимание:

Дозите прамипексол, публикувани в литературата се отнасят за неговата сол.

Поради това дозите ще бъдат изразявани по-долу като прамипексол база и като прамипексол под формата на сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Таблетките са бели до почти бели с елипсовидна форма и имат вдлъбнат релефен код (от едната страна код P3, а от другата страна символа на компанията Boehringer Ingelheim).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MIRAPEXIN е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на идиопатична болест на Parkinson самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става непостоянен и се наблюдават флукуации в терапевтичния ефект (флукуации при изчерпване на дозата или “on off” флукуации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване са перорална форма на прамипексол за еднократен дневен прием.

Начално лечение:

Дозата трябва постепенно да се повишава, като се започне с 0,26 mg база (0,375 mg сол) дневно, след което се увеличава на всеки 5 - 7 дни. Ако при пациента не се установяват непоносими нежелани лекарствени реакции, дозата следва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

Схема на дозиране на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване чрез повишаване на дозите		
Седмица	Дневна доза (mg база)	Дневна доза (mg сол)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Ако се налага по-нататъшно увеличаване на дозата, дневната доза следва да се повишава с 0,52 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,15 mg база (4,5 mg сол). Все пак трябва да се отбележи, че случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,05 mg база (1,5 mg сол) на ден (вж. точка 4.8).

Пациентите, приемащи MIRAPEXIN таблетки могат да преминат към MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на следващия ден сутринта със същата дневна доза. След преминаване към MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване дозата може да бъде коригирана в зависимост от терапевтичния отговор на пациента (вж. точка 5.1).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната доза прамипексол трябва да бъде в рамките на 0,26 mg база (0,375 mg сол) до максимална доза 3,15 mg база (4,5 mg сол) дневно. По време на основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,05 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата следва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и появата на нежелани реакции. В клинични изпитвания около 5% от пациентите са получавали дози под 1,05 mg база (1,5 mg сол). При напреднала болест на Parkinson дози прамипексол по-високи от 1,05 mg база (1,5 mg сол) на ден може да са подходящи за болни, при които ще бъде намалявана дозата на леводопа. Препоръчва се дозировката на леводопа да се понижава, както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с MIRAPEXIN, в зависимост от реакциите на отделните пациенти (вж. точка 4.5).

Пропусната доза

Когато е пропуснат приемът на доза, MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване трябва да се приемат в рамките до 12 часа от обичайното време за прием. След повече от 12 часа, пропуснатата доза трябва да се прескочи и следващата доза трябва да се приеме на следващия ден в обичайното време за прием.

Прекратяване на лечението:

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром. Прамипексол трябва да бъде намаляван постепенно с 0,52 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се редуцира до 0,52 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,26 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречни увреждания:

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. За започване на лечението се препоръчва следната схема на дозиране:

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min не е необходимо намаляване на дневната доза или на честотата на приемане.

При пациенти с креатининов клирънс между 30 и 50 ml/min лечението трябва да започне с 0,26 mg MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване през ден. Необходимо е повишено внимание и трябва да се направи внимателна оценка на терапевтичния отговор и поносимостта, преди да се повиши дневната доза след една седмица. Ако е необходимо по-нататъшно повишаване на дозата, тя трябва да бъде увеличавана с 0,26 mg прамипексол база през интервали от една седмица до максимална доза от 1,57 mg прамипексол база (2,25 mg сол) дневно.

Лечението на пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min с MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване не се препоръчва, тъй като няма данни при тази популация от пациенти. Трябва да се има предвид употребата на MIRAPEXIN таблетки.

Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, трябва да се следват препоръките, дадени по-горе.

Пациенти с чернодробни увреждания:

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на MIRAPEXIN обаче не е проучено.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN при деца под 18 години не са установени.

Употребата на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване при болест на Parkinson няма практическо приложение в педиатричната популация.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се дъвчат, разделят или разтрошават. Таблетките могат да се приемат както с храна, така и без храна и трябва да се приемат всеки ден приблизително по едно и също време.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва MIRAPEXIN на пациенти с бъбречно увреждане за лечение на болест на Parkinson, се препоръчва понижаване на дозата като се следват указанията в точка 4.2.

Халюцинации

Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни).

Дискинезия

При напреднала болест на Parkinson при комбинирано лечение с леводопа е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата MIRAPEXIN. При появата им трябва да се намали дозата на леводопа.

Епизоди на внезапно заспиване и сомнолентност

Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Parkinson. В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на терапия с MIRAPEXIN. Пациентите, при които се появяват сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат да шофират или работят с машини. В допълнение трябва да се има предвид намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.5, 4.7 и 4.8).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че могат да се появят поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с допаминови

агонисти, включително MIRAPEXIN. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Мания и делириум

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на мания и делириум. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че при пациенти, лекувани с прамипексол може да възникнат мания и делириум. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Пациенти с психотични нарушения

Пациентите с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти само в случаите, когато очакваната полза е по-голяма от потенциалния риск. Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Офталмологични прегледи

Препоръчват се офталмологични прегледи на редовни интервали или при поява на аномалии в зрението.

Тежко сърдечно-съдово заболяване

При тежко сърдечно-съдово заболяване лекарството трябва да се прилага внимателно. Препоръчва се мониториране на кръвното налягане, особено при започване на лечението, поради риск от ортостатична хипотония във връзка с лечението с допаминергични лекарства.

Невролептичен малигнен синдром

Симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром, са описани при внезапното спиране на допаминергичното лечение (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързване с плазмения протеин

Прамипексол се свързва в много ниска степен с плазмени протеини (< 20%) и при хора претърпява малка биотрансформация. Поради това не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, повлияващи свързването с плазмени протеини или елиминирането чрез биотрансформация. Тъй като антихолинергичните лекарства се елиминират главно посредством биотрансформация, възможността за взаимодействие с тях е ограничена, но не са проведени проучвания в тази насока. Няма фармакокинетично взаимодействие със сележилин и леводопа.

Инхибитори/конкуренти на активния път за елиминиране през бъбреците

Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол с приблизително 34%, вероятно поради инхибиране на катйонната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради това лекарствени продукти, които са инхибитори на този активен път за елиминиране през бъбреците или, които се елиминират посредством него, такива като циметидин, амантадин, мексилетин зидовудин, цисплатин, хинин и прокаинамид могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което да се понижи клирънсът на прамипексол. Понижаване на дозата на прамипексол следва да се има предвид при едновременна употреба на тези лекарствени продукти с MIRAPEXIN.

Комбинация с леводопа

Когато MIRAPEXIN се дава в комбинация с леводопа се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозировката на другите антипаркинсонови лекарствени продукти докато се повишава дозата на MIRAPEXIN.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.4 , 4.7 и 4.8).

Антипсихотични лекарствени продукти

Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.4), ако могат да се очакват антагонистични ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът при хора по време на бременност и кърмене не е проучен. Прамипексол не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (вж. точка 5.3).

MIRAPEXIN не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на фетуса.

Кърмене

Тъй като лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин при хора, се очаква спиране на кърмата. Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на прамипексол в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с активното вещество радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата.

Тъй като липсват данни при хора, MIRAPEXIN не бива да се прилага в периода на кърмене. При наложителна употреба, трябва да се преустанови кърменето.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта върху фертилитета при хора. При проучвания при животни прамипексол повлиява еструс циклите и намалява фертилитета при женските, както се очаква за допаминов агонист. Тези проучвания не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета при мъжките.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRAPEXIN може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с MIRAPEXIN, при които се наблюдава сънливост и/или внезапно заспиване през деня, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не упражняват дейности, при които нарушената бдителност би изложила тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (например работа с машини) до изчезването на тези повтарящи се епизоди и сънливост (вж. също точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Очаквани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са очаквани при употреба на MIRAPEXIN: патологични сънища, амнезия, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт, сърдечна недостатъчност, объркване, запек, делириум, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, мания, гадене, параноя, периферен оток, пневмония, сърбеж, обрив и други реакции на свръчувствителност, безпокойство, сънливост, епизоди на внезапно заспиване, синкоп, зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота, повръщане, понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото.

Въз основа на анализи на сборни плацебо контролирани проучвания, в които са участвали 1778 пациенти с болест на Parkinson на прамипексол и 1354 пациенти на плацебо, нежелани лекарствени реакции са съобщавани често и в двете групи. 67% от пациентите на прамипексол и 54% от пациентите на плацебо съобщават поне една нежелана лекарствена реакция.

Нежеланите лекарствени реакции, показани в таблицата по-долу са онези събития, които се появяват при 0,1% или повече от пациентите, лекувани с прамипексол и са съобщавани значително по-често при пациенти, приемащи прамипексол в сравнение с плацебо, или където събитието се смята за клинично значимо. Болшинството от нежеланите лекарствени реакции са леки до средно-тежки, като обикновено започват в началото на терапията и има тенденция да изчезват, дори когато терапията е продължена.

В рамките на системно-органичните класове, нежеланите лекарствени реакции са изброени според честотата (броя пациенти, при които се очаква да се прояви реакцията), като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с болест на Parkinson, по-често при лечение с прамипексол в сравнение с плацебо, са гадене, дискинезия, хипотония, замаяност, сънливост, безсъние, запек, халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост нарастват при дози по-високи от 1,5 mg прамипексол сол на ден (вж. точка 4.2). Почеста нежелана реакция при комбинация с леводопа е дискинезията. В началото на лечението може да се наблюдава поява на хипотония, особено при бързо титриране на дозата прамипексол.

Системо-органни класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости, обърканост, халюцинации, безсъние
Нечести	склонност към преяждане ¹ , прекомерна склонност към пазаруване, налудничавост, хиперфагия ¹ , хиперсексуалност, нарушение на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство, делириум
Редки	мания
Нарушения на нервната система	
Много чести	замаяност, дискинезия, сънливост
Чести	главоболие
Нечести	амнезия, хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Чести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Чести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора, периферен оток
Изследвания	
Чести	понижаване на теглото, включително понижен апетит
Нечести	покачване на теглото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 2 762 пациенти с Болестта на Parkinson, лекувани с прамипексол

Сънливост

Прамипексол е свързан често със сънливост и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (вж. също точка 4.4).

Нарушения в либидото

Прамипексол може да бъде свързан нечесто с нарушения в либидото (повишаване или понижаване).

Нарушения в контрола на импулсите

Патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN вж. точка 4.4).

В ретроспективен скрининг на представителна извадка и проучване случай-контрола, включващи 3090 пациенти с паркинсонова болест 13,6% от всички пациенти, подложени на допаминергично лечение или не-допаминергично лечение имат симптоми на нарушение в контрола на импулсите в периода на последните шест месеца. Наблюдаваните прояви включват патологична склонност към хазарт, прекомерна склонност към пазаруване, компулсивно преяждане и натрапчиво сексуално поведение (повишена сексуалност). Възможните независими рискови фактори за нарушения в контрола на импулсите включват допаминергично лечение и по-високи дози на допаминергично лечение, по-млада възраст (≤ 65 години), безбрачие и съобщена фамилна анамнеза за склонност към хазарт.

Сърдечна недостатъчност

По време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит е съобщавана сърдечна недостатъчност при пациенти с прамипексол. По време на фармакоепидемиологичните проучвания, приложението на прамипексол е свързано с повишен риск от сърдечна недостатъчност в сравнение с неприлагането на прамипексол (наблюдавана степен на риска 1.86; 95% CI, 1,21-2,85).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с тежки случаи на предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, съответстващи на фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, възбуда и хипотония. Не е установен антидот при предозиране с допаминов агонист. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система може да се приложат невролептици. При предозиране може да са необходими общи поддържащи мероприятия в комбинация със стомашна промивка, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови лекарства, допаминови агонисти, АТС код: N04BC05

Механизъм на действие

Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D2 допаминовите рецептори, и по-специално има афинитет към техния подтип D3, и има пълна вътрешна активност.

Прамипексол облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучвания при животни сочат, че прамипексол инхибира синтеза, отделянето и метаболизма на допамина.

Фармакодинамични ефекти

При доброволци е наблюдавано доза-зависимо намаление на пролактин. При клинично изпитване със здрави доброволци, в което MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване се титрират по-бързо (на всеки 3 дни) от препоръчаните до 3,15 mg прамипексол база (4,5 mg сол) на ден, е наблюдавано повишаване на кръвното налягане и ускоряване на сърдечния ритъм. Такива ефекти не се наблюдават при изпитвания с пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност при болест на Parkinson

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Parkinson. Проведени са плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи 1 800 пациента в стадий на заболяване I-V по Hoehn и Yahr, лекувани с прамипексол. Извън тях, около 1 000, които са били в напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от двигателни усложнения.

Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала болест на Parkinson се поддържа в контролирани клинични проучвания за период от около шест месеца. В отворени допълнителни проучвания за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността.

При контролирано двойно сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, начална терапия с прамипексол значимо отлага настъпването на моторни усложнения и сравнено с начална терапия с леводопа редуцира тяхната поява. Това отлагане на моторните усложнения при прамипексол следва да се балансира спрямо по-голямото подобрене на моторната функция при леводопа (измерено чрез средната промяна по UPDR-скала). Общата честота на халюцинации и сънливост принципно е по-висока във фазата на увеличаване на дозата при групата с прамипексол. Въпреки това, не е имало значителна разлика през поддържащата фаза. Тези данни трябва да се имат предвид при започване на лечението с прамипексол при пациенти с болест на Parkinson.

Ефикасността и безопасността на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване за лечение на болест на Parkinson е оценена в мултинационална програма за лекарствена разработка, включваща три рандомизирани контролирани изпитвания. Двете изпитвания са проведени при пациенти с ранна болест на Parkinson и едно изпитване е проведено при пациенти с напреднала болест на Parkinson.

Превъзходство на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо се наблюдава след 18 седмици на лечение по отношение и на първичните (UPDR-скала, скор по част II+III) и на основните вторични (оценки на респондерите за CGI-I и PGI-I) крайни точки за ефикасност в двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване, включващо общо 539 пациенти с ранна болест на Parkinson. Поддържане на ефикасност се наблюдава при пациентите, лекувани 33 седмици. MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване са не по-малко ефикасни от прамипексол таблетки с незабавно освобождаване, оценено на седмица 33 по UPDR-скала, скор по част II+III.

При двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване, включващо общо 517 пациенти с напреднала болест на Parkinson, които са на съпътстващо лечение с леводопа, превъзходство на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо се наблюдава след 18 седмици на лечение и по отношение и на първичните (UPDR-скала, скор по част II+III) и основните вторични (време на изключване) крайни точки за ефикасност.

Ефикасността и поносимостта на преминаването от MIRAPEXIN таблетки на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на следващия ден сутринта при същата дневна доза са оценени в двойно сляпо клинично проучване при пациенти с ранна болест на Parkinson. Ефикасност се поддържа при 87 от 103 пациенти, преминали на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, Извън тези 87 пациенти, 82,8% не променят дозата си, 13,8% увеличават и 3,4% намаляват дозата си.

При половината от 16-те пациенти, които не отговарят на критериите за поддържане на ефикасност по UPDR-скала, скор по част II+III, промяната от началните стойности не се счита за клинично значима.

Само един пациент, който е преминал на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване е получил лекарствено свързано нежелано събитие, довело до прекратяване на лечението.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прамипексол се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е повече от 90%.

При изпитване фаза I, при което прамипексол с незабавно освобождаване и таблетки с удължено освобождаване се оценяват в състояние без прием на храна, минималната и пиковата плазмена концентрация (C_{min} , C_{max}) и експозицията (AUC) при еднакви дневни дози на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, приет веднъж дневно и MIRAPEXIN таблетки, приет три пъти на ден са еквивалентни.

Приемът на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно намалява честотата на флуктоации на плазмените концентрации на прамипексол за период от 24 часа, в сравнение с прием три пъти на ден на прамипексол с незабавно освобождаване.

Максималните плазмени концентрации се достигат след около 6 часа след прием на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно. Стационарно състояние на експозиция се достига най-малко след 5 дни на непрекъснат прием.

Едновременният прием на храна не повлиява бионаличността на прамипексол. Приемът на месо с високо съдържание на мазнини предизвиква повишаване на плазмената концентрация (C_{max}) с около 24% след прилагане на еднократна доза и с около 20% след многократно прилагане и води до забавяне с около 2 часа на времето за достигане на пикова концентрация при здрави доброволци. Общата експозиция (AUC) не се повлиява от едновременния прием на храна. Повишаването на C_{max} не се смята за клинично значимо. При проучванията фаза III, които установяват безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, пациентите са инструктирани да приемат изследвания лекарствен продукт независимо от приема на храна.

Докато телесното тегло не влияе на AUC, установено е, че повлиява обема на разпределение и следователно и пиковите плазмени концентрации C_{max} . По-ниско телесно тегло с 30 kg води до повишаване на C_{max} с 45%. Въпреки това, в изследвания фаза III при пациенти с болест на Parkinson не се установява клинично значимо влияние на телесното тегло върху терапевтичния ефект и поносимостта на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване.

Разпределение

Прамипексол е с линейна кинетика и с малки различия в плазмените концентрации при различните пациенти. Свързването на прамипексол с протеините при хора е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (около 8 пъти по-високи от тези в плазмата).

Биотрансформация

Прамипексол се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

Елиминиране

Основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на непроменен прамипексол. Приблизително 90% от белязаната с ¹⁴C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2% се откриват във фекалиите. Тоталният клирънс на прамипексол е около 500 ml/min, а бъбречният клирънс - приблизително 400 ml/min. Времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно приложение показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система и вероятно се дължат на прекалено силен фармакодинамичен ефект на прамипексол.

При малки прасенца е наблюдавано понижаване на диастолното и систолно налягане и на сърдечната честота, а тенденция за хипотоничен ефект е забелязана при маймуни.

Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на прамипексол по отношение на бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени.

При плъхове е наблюдавано забавяне на половото развитие (т.е. разделяне на препуциума и вагинално отваряне). Значението при хора не е известно.

Прамипексол не е генотоксичен. При проучвания за карциногенен потенциал мъжки плъхове развиват хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на прамипексол върху пролактина. Тази находка не е релевантна към клиничната употреба. Същото проучване показва, че в дози 2 mg/kg (сол) и по-високи от тях прамипексол се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Последната находка не се среща при пигментирани плъхове и не е наблюдавана при 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки албиноси, както и при нито един от другите изследвани видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза 2208
царевично нишесте
карбомер 941
силициев диоксид, безводен
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

ОРА/алуминий/PVC алуминиеви блистери

Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки с удължено освобождаване.

Картонени кутии, съдържащи 1, 3 или 10 блистерни ленти (10, 30 или 100 таблетки с удължено освобождаване)

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/019-021

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 23 февруари 1998

Дата на последно подновяване: 23 февруари 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 1,57 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 2,25 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*), еквивалентен на 1,57 mg прамипексол (*pramipexole*).

Внимание:

Дозите прамипексол, публикувани в литературата се отнасят за неговата сол.

Поради това дозите ще бъдат изразявани по-долу като прамипексол база и като прамипексол под формата на сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Таблетките са бели до почти бели с елипсовидна форма и имат вдлъбнат релефен код (от едната страна код P12, а от другата страна символа на компанията Boehringer Ingelheim).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MIRAPEXIN е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на идиопатична болест на Parkinson самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става непостоянен и се наблюдават флукуации в терапевтичния ефект (флукуации при изчерпване на дозата или “on off” флукуации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване са перорална форма на прамипексол за еднократен дневен прием.

Начално лечение:

Дозата трябва постепенно да се повишава, като се започне с 0,26 mg база (0,375 mg сол) дневно, след което се увеличава на всеки 5 - 7 дни. Ако при пациента не се установяват непоносими нежелани лекарствени реакции, дозата следва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

Схема на дозиране на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване чрез повишаване на дозите		
Седмица	Дневна доза (mg база)	Дневна доза (mg сол)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Ако се налага по-нататъшно увеличаване на дозата, дневната доза следва да се повишава с 0,52 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,15 mg база (4,5 mg сол). Все пак трябва да се отбележи, че случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,05 mg база (1,5 mg сол) на ден (вж. точка 4.8).

Пациентите, приемащи MIRAPEXIN таблетки могат да преминат към MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на следващия ден сутринта със същата дневна доза. След преминаване към MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване дозата може да бъде коригирана в зависимост от терапевтичния отговор на пациента (вж. точка 5.1).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната доза прамипексол трябва да бъде в рамките на 0,26 mg база (0,375 mg сол) до максимална доза 3,15 mg база (4,5 mg сол) дневно. По време на основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,05 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата следва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и появата на нежелани реакции. В клинични изпитвания около 5% от пациентите са получавали дози под 1,05 mg база (1,5 mg сол). При напреднала болест на Parkinson дози прамипексол по-високи от 1,05 mg база (1,5 mg сол) на ден може да са подходящи за болни, при които ще бъде намалявана дозата на леводопа. Препоръчва се дозировката на леводопа да се понижава, както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с MIRAPEXIN, в зависимост от реакциите на отделните пациенти (вж. точка 4.5).

Пропусната доза

Когато е пропуснат приемът на доза, MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване трябва да се приемат в рамките до 12 часа от обичайното време за прием. След повече от 12 часа, пропуснатата доза трябва да се прескочи и следващата доза трябва да се приеме на следващия ден в обичайното време за прием.

Прекратяване на лечението:

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром. Прамипексол трябва да бъде намаляван постепенно с 0,52 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се редуцира до 0,52 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,26 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречни увреждания:

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. За започване на лечението се препоръчва следната схема на дозиране:

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min не е необходимо намаляване на дневната доза или на честотата на приемане.

При пациенти с креатининов клирънс между 30 и 50 ml/min лечението трябва да започне с 0,26 mg MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване през ден. Необходимо е повишено внимание и трябва да се направи внимателна оценка на терапевтичния отговор и поносимостта, преди да се повиши дневната доза след една седмица. Ако е необходимо по-нататъшно повишаване на дозата, тя трябва да бъде увеличавана с 0,26 mg прамипексол база през интервали от една седмица до максимална доза от 1,57 mg прамипексол база (2,25 mg сол) дневно.

Лечението на пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min с MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване не се препоръчва, тъй като няма данни при тази популация от пациенти. Трябва да се има предвид употребата на MIRAPEXIN таблетки.

Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, трябва да се следват препоръките, дадени по-горе.

Пациенти с чернодробни увреждания:

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на MIRAPEXIN обаче не е проучено.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN при деца под 18 години не са установени. Употребата на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване при болест на Parkinson няма практическо приложение в педиатричната популация.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се дъвчат, разделят или разтрошават. Таблетките могат да се приемат както с храна, така и без храна и трябва да се приемат всеки ден приблизително по едно и също време.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва MIRAPEXIN на пациенти с бъбречно увреждане за лечение на болест на Parkinson, се препоръчва понижаване на дозата като се следват указанията в точка 4.2.

Халюцинации

Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни).

Дискинезия

При напреднала болест на Parkinson при комбинирано лечение с леводопа е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата MIRAPEXIN. При появата им трябва да се намали дозата на леводопа.

Епизоди на внезапно заспиване и сомнолентност

Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Parkinson. В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на терапия с MIRAPEXIN. Пациентите, при които се появяват сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат да шофират или работят с машини. В допълнение трябва да се има предвид намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.5, 4.7 и 4.8).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че могат да се появят поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и

пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Мания и делириум

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на мания и делириум. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че при пациенти, лекувани с прамипексол може да възникнат мания и делириум. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Пациенти с психотични нарушения

Пациентите с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти само в случаите, когато очакваната полза е по-голяма от потенциалния риск. Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Офталмологични прегледи

Препоръчват се офталмологични прегледи на редовни интервали или при поява на аномалии в зрението.

Тежко сърдечно-съдово заболяване

При тежко сърдечно-съдово заболяване лекарството трябва да се прилага внимателно. Препоръчва се мониториране на кръвното налягане, особено при започване на лечението, поради риск от ортостатична хипотония във връзка с лечението с допаминергични лекарства.

Невролептичен малигнен синдром

Симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром, са описани при внезапното спиране на допаминергичното лечение (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързване с плазменния протеин

Прамипексол се свързва в много ниска степен с плазмени протеини (< 20%) и при хора претърпява малка биотрансформация. Поради това не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, повлияващи свързването с плазмени протеини или елиминирането чрез биотрансформация. Тъй като антихолинергичните лекарства се елиминират главно посредством биотрансформация, възможността за взаимодействие с тях е ограничена, но не са проведени проучвания в тази насока. Няма фармакокинетично взаимодействие със сележилин и леводопа.

Инхибитори/конкуренти на активния път за елиминиране през бъбреците

Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол с приблизително 34%, вероятно поради инхибиране на катйонната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради това лекарствени продукти, които са инхибитори на този активен път за елиминиране през бъбреците или, които се елиминират посредством него, такива като циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, хинин и прокаинамид могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което да се понижи клирънсът на прамипексол. Понижаване на дозата на прамипексол следва да се има предвид при едновременна употреба на тези лекарствени продукти с MIRAPEXIN.

Комбинация с леводопа

Когато MIRAPEXIN се дава в комбинация с леводопа се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозировката на другите антипаркинсонови лекарствени продукти докато се повишава дозата на MIRAPEXIN.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.4 , 4.7 и 4.8).

Антипсихотични лекарствени продукти

Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.4), ако могат да се очакват антагонистични ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът при хора по време на бременност и кърмене не е проучен. Прамипексол не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (вж. точка 5.3).

MIRAPEXIN не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на фетуса.

Кърмене

Тъй като лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин при хора, се очаква спиране на кърмата. Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на прамипексол в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с активното вещество радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата.

Тъй като липсват данни при хора, MIRAPEXIN не бива да се прилага в периода на кърмене. При наложителна употреба, трябва да се преустанови кърменето.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта върху фертилитета при хора. При проучвания при животни прамипексол повлиява еструс циклите и намалява фертилитета при женските, както се очаква за допаминов агонист. Тези проучвания не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета при мъжките.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRAPEXIN може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с MIRAPEXIN, при които се наблюдава сънливост и/или внезапно заспиване през деня, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не упражняват дейности, при които нарушената бдителност би изложила тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (например работа с машини) до изчезването на тези повтарящи се епизоди и сънливост (вж. също точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Очаквани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са очаквани при употреба на MIRAPEXIN: патологични сънища, амнезия, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт, сърдечна недостатъчност, объркване, запек, делириум, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, мания, гадене, параноя, периферен оток, пневмония, сърбеж, обрив и други реакции на свръчувствителност, безпокойство,

сънливост, епизоди на внезапно заспиване, синкоп, зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота, повръщане, понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото.

Въз основа на анализи на сборни плацебо контролирани проучвания, в които са участвали 1778 пациенти с болест на Parkinson на прамипексол и 1354 пациенти на плацебо, нежелани лекарствени реакции са съобщавани често и в двете групи. 67% от пациентите на прамипексол и 54% от пациентите на плацебо съобщават поне една нежелана лекарствена реакция.

Нежеланите лекарствени реакции, показани в таблицата по-долу са онези събития, които се появяват при 0,1% или повече от пациентите, лекувани с прамипексол и са съобщавани значително по-често при пациенти, приемащи прамипексол в сравнение с плацебо, или където събитието се смята за клинично значимо. Болшинството от нежеланите лекарствени реакции са леки до средно-тежки, като обикновено започват в началото на терапията и има тенденция да изчезват, дори когато терапията е продължена.

В рамките на системо-органичните класове, нежеланите лекарствени реакции са изброени според честотата (броя пациенти, при които се очаква да се прояви реакцията), като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с болест на Parkinson, по-често при лечение с прамипексол в сравнение с плацебо, са гадене, дискинезия, хипотония, замаяност, сънливост, безсъние, запек, халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост нарастват при дози по-високи от 1,5 mg прамипексол сол на ден (вж. точка 4.2). Почеста нежелана реакция при комбинация с леводопа е дискинезията. В началото на лечението може да се наблюдава поява на хипотония, особено при бързо титриране на дозата прамипексол.

Системо-органни класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости, обърканост, халюцинации, безсъние
Нечести	склонност към преяждане ¹ прекомерна склонност към пазаруване, налудничавост, хиперфагия ¹ , хиперсексуалност, нарушение на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство, делириум
Редки	мания
Нарушения на нервната система	
Много чести	замаяност, дискинезия, сънливост
Чести	главоболие
Нечести	амнезия, хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Чести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Чести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора, периферен оток
Изследвания	
Чести	понижаване на теллото, включително понижен апетит
Нечести	покачване на теллото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 2 762 пациенти с Болестта на Parkinson, лекувани с прамипексол.

Сънливост

Прамипексол е свързан често със сънливост и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (вж. също точка 4.4).

Нарушения в либидото

Прамипексол може да бъде свързан нечесто с нарушения в либидото (повишаване или понижаване).

Нарушения в контрола на импулсите

Патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN (вж. точка 4.4).

В ретроспективен скрининг на представителна извадка и проучване случай-контрола, включващи 3090 пациенти с паркинсонова болест 13,6% от всички пациенти, подложени на допаминергично лечение или не-допаминергично лечение имат симптоми на нарушение в контрола на импулсите в периода на последните шест месеца. Наблюдаваните прояви включват патологична склонност към хазарт, прекомерна склонност към пазаруване, компулсивно преяждане и натрапчиво сексуално поведение (повишена сексуалност). Възможните независими рискови фактори за нарушения в контрола на импулсите включват допаминергично лечение и по-високи дози на допаминергично лечение, по-млада възраст (≤ 65 години), безбрачие и съобщена фамилна анамнеза за склонност към хазарт.

Сърдечна недостатъчност

По време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит е съобщавана сърдечна недостатъчност при пациенти с прамипексол. По време на фармакоепидемиологичните проучвания, приложението на прамипексол е свързано с повишен риск от сърдечна недостатъчност в сравнение с неприлагането на прамипексол (наблюдавана степен на риска 1.86; 95% CI, 1,21-2,85).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с тежки случаи на предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, съответстващи на фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, възбуда и хипотония. Не е установен антидот при предозиране с допаминов агонист. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система може да се приложат невролептици. При предозиране може да са необходими общи поддържащи мероприятия в комбинация със стомашна промивка, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови лекарства, допаминови агонисти, АТС код: N04BC05

Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D2 допаминовите рецептори, и по-специално има афинитет към техния подтип D3, и има пълна вътрешна активност.

Прамипексол облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучвания при животни сочат, че прамипексол инхибира синтеза, отделянето и метаболизма на допамина.

Фармакодинамични ефекти

При доброволци е наблюдавано доза-зависимо намаление на пролактин. При клинично изпитване със здрави доброволци, в което MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване се титрират по-бързо (на всеки 3 дни) от препоръчаните до 3,15 mg прамипексол база (4,5 mg сол) на ден, е наблюдавано повишаване на кръвното налягане и ускоряване на сърдечния ритъм. Такива ефекти не се наблюдават при изпитвания с пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност при болест на Parkinson

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Parkinson. Проведени са плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи 1 800 пациента в стадий на заболяване I-V по Hoehn и Yahr, лекувани с прамипексол. Извън тях, около 1 000, които са били в напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от двигателни усложнения.

Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала болест на Parkinson се поддържа в контролирани клинични проучвания за период от около шест месеца. В отворени допълнителни проучвания за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността.

При контролирано двойно сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, начална терапия с прамипексол значимо отлага настъпването на моторни усложнения и сравнено с начална терапия с леводопа редуцира тяхната поява. Това отлагане на моторните усложнения при прамипексол следва да се балансира спрямо по-голямото подобрене на моторната функция при леводопа (измерено чрез средната промяна по UPDR-скала). Общата честота на халюцинации и сънливост принципно е по-висока във фазата на увеличаване на дозата при групата с прамипексол. Въпреки това, не е имало значителна разлика през поддържащата фаза. Тези данни трябва да се имат предвид при започване на лечението с прамипексол при пациенти с болест на Parkinson.

Ефикасността и безопасността на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване за лечение на болест на Parkinson е оценена в мултинационална програма за лекарствена разработка, включваща три рандомизирани контролирани изпитвания. Двете изпитвания са проведени при пациенти с ранна болест на Parkinson и едно изпитване е проведено при пациенти с напреднала болест на Parkinson.

Превъзходство на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо се наблюдава след 18 седмици на лечение по отношение и на първичните (UPDR-скала, скор по част II+III) и на основните вторични (оценки на респондерите за CGI-I и PGI-I) крайни точки за ефикасност в двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване, включващо общо 539 пациенти с ранна болест на Parkinson. Поддържане на ефикасност се наблюдава при пациентите, лекувани 33 седмици. MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване са не по-малко ефикасни от прамипексол таблетки с незабавно освобождаване, оценено на седмица 33 по UPDR-скала, скор по част II+III.

При двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване, включващо общо 517 пациенти с напреднала болест на Parkinson, които са на съпътстващо лечение с леводопа, превъзходство на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо се наблюдава след 18 седмици на лечение и по отношение и на първичните (UPDR-скала, скор по част II+III) и основните вторични (време на изключване) крайни точки за ефикасност.

Ефикасността и поносимостта на преминаването от MIRAPEXIN таблетки на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на следващия ден сутринта при същата дневна доза са оценени в двойно сляпо клинично проучване при пациенти с ранна болест на Parkinson. Ефикасност се поддържа при 87 от 103 пациенти, преминали на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, Извън тези 87 пациенти, 82,8% не променят дозата си, 13,8% увеличават и 3,4% намаляват дозата си.

При половината от 16-те пациенти, които не отговарят на критериите за поддържане на ефикасност по UPDR-скала, скор по част II+III, промяната от началните стойности не се счита за клинично значима.

Само един пациент, който е преминал на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване е получил лекарствено свързано нежелано събитие, довело до прекратяване на лечението.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прамипексол се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е повече от 90%.

При изпитване фаза I, при което прамипексол с незабавно освобождаване и таблетки с удължено освобождаване се оценяват в състояние без прием на храна, минималната и пиковата плазмена концентрация (C_{min} , C_{max}) и експозицията (AUC) при еднакви дневни дози на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, приет веднъж дневно и MIRAPEXIN таблетки, приет три пъти на ден са еквивалентни.

Приемът на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно намалява честотата на флуктоации на плазмените концентрации на прамипексол за период от 24 часа, в сравнение с прием три пъти на ден на прамипексол с незабавно освобождаване.

Максималните плазмени концентрации се достигат след около 6 часа след прием на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно. Стационарно състояние на експозиция се достига най-малко след 5 дни на непрекъснат прием.

Едновременният прием на храна не повлиява бионаличността на прамипексол. Приемът на месо с високо съдържание на мазнини предизвиква повишаване на плазмената концентрация (C_{max}) с около 24% след прилагане на еднократна доза и с около 20% след многократно прилагане и води до забавяне с около 2 часа на времето за достигане на пикова концентрация при здрави доброволци. Общата експозиция (AUC) не се повлиява от едновременния прием на храна. Повишаването на C_{max} не се смята за клинично значимо. При проучванията фаза III, които установяват безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, пациентите са инструктирани да приемат изследвания лекарствен продукт независимо от приема на храна.

Докато телесното тегло не влияе на AUC, установено е, че повлиява обема на разпределение и следователно и пиковите плазмени концентрации C_{max} . По-ниско телесно тегло с 30 kg води до повишаване на C_{max} с 45%. Въпреки това, в изследвания фаза III при пациенти с болест на Parkinson не се установява клинично значимо влияние на телесното тегло върху терапевтичния ефект и поносимостта на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване.

Разпределение

Прамипексол е с линейна кинетика и с малки различия в плазмените концентрации при различните пациенти. Свързването на прамипексол с протеините при хора е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (около 8 пъти по-високи от тези в плазмата).

Биотрансформация

Прамипексол се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

Елиминиране

Основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на непроменен прамипексол. Приблизително 90% от белязаната с ^{14}C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2% се откриват във фекалиите. Тоталният клирънс на прамипексол е около 500 ml/min, а бъбречният клирънс - приблизително 400 ml/min. Времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно приложение показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система и вероятно се дължат на прекалено силен фармакодинамичен ефект на прамипексол.

При малки прасенца е наблюдавано понижаване на диастолното и систолно налягане и на сърдечната честота, а тенденция за хипотоничен ефект е забелязана при маймуни.

Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на прамипексол по отношение на бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени.

При плъхове е наблюдавано забавяне на половото развитие (т.е. разделяне на препуциума и вагинално отваряне). Значението при хора не е известно.

Прамипексол не е генотоксичен. При проучвания за карциногенен потенциал мъжки плъхове развиват хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на прамипексол върху пролактина. Тази находка не е релевантна към клиничната употреба. Същото проучване показва, че в дози 2 mg/kg (сол) и по-високи от тях прамипексол се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Последната находка не се среща при пигментирани плъхове и не е наблюдавана при 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки албиноси, както и при нито един от другите изследвани видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза 2208
царевично нишесте
карбомер 941
силициев диоксид, безводен
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

ОРА/алуминий/PVC алуминиеви блистери

Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки с удължено освобождаване.

Картонени кутии, съдържащи 1, 3 или 10 блистерни ленти (10, 30 или 100 таблетки с удължено освобождаване)

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/028-030

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 23 февруари 1998

Дата на последно подновяване: 23 февруари 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 2,1 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 3 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*), еквивалентен на 2,1 mg прамипексол (*pramipexole*).

Внимание:

Дозите прамипексол, публикувани в литературата се отнасят за неговата сол. Поради това дозите ще бъдат изразявани по-долу като прамипексол база и като прамипексол под формата на сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Таблетките са бели до почти бели с елипсовидна форма и имат вдлъбнат релефен код (от едната страна код P4, а от другата страна символа на компанията Boehringer Ingelheim).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MIRAPEXIN е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на идиопатична болест на Parkinson самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става непостоянен и се наблюдават флукуации в терапевтичния ефект (флукуации при изчерпване на дозата или “on off” флукуации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване са перорална форма на прамипексол за еднократен дневен прием.

Начално лечение:

Дозата трябва постепенно да се повишава, като се започне с 0,26 mg база (0,375 mg сол) дневно, след което се увеличава на всеки 5 - 7 дни. Ако при пациента не се установяват непоносими нежелани лекарствени реакции, дозата следва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

Схема на дозиране на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване чрез повишаване на дозите		
Седмица	Дневна доза (mg база)	Дневна доза (mg сол)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Ако се налага по-нататъшно увеличаване на дозата, дневната доза следва да се повишава с 0,52 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,15 mg база (4,5 mg сол). Все пак трябва да се отбележи, че случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,05 mg база (1,5 mg сол) на ден (вж. точка 4.8).

Пациентите, приемащи MIRAPEXIN таблетки могат да преминат към MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на следващия ден сутринта със същата дневна доза. След преминаване към MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване дозата може да бъде коригирана в зависимост от терапевтичния отговор на пациента (вж. точка 5.1).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната доза прамипексол трябва да бъде в рамките на 0,26 mg база (0,375 mg сол) до максимална доза 3,15 mg база (4,5 mg сол) дневно. По време на основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,05 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата следва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и появата на нежелани реакции. В клинични изпитвания около 5% от пациентите са получавали дози под 1,05 mg база (1,5 mg сол). При напреднала болест на Parkinson дози прамипексол по-високи от 1,05 mg база (1,5 mg сол) на ден може да са подходящи за болни, при които ще бъде намалявана дозата на леводопа. Препоръчва се дозировката на леводопа да се понижава, както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с MIRAPEXIN, в зависимост от реакциите на отделните пациенти (вж. точка 4.5).

Пропуснатата доза

Когато е пропуснат приемът на доза, MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване трябва да се приемат в рамките до 12 часа от обичайното време за прием. След повече от 12 часа, пропуснатата доза трябва да се прескочи и следващата доза трябва да се приеме на следващия ден в обичайното време за прием.

Прекратяване на лечението:

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром. Прамипексол трябва да бъде намаляван постепенно с 0,52 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се редуцира до 0,52 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,26 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречни увреждания:

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. За започване на лечението се препоръчва следната схема на дозиране:

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min не е необходимо намаляване на дневната доза или на честотата на приемане.

При пациенти с креатининов клирънс между 30 и 50 ml/min лечението трябва да започне с 0,26 mg MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване през ден. Необходимо е повишено внимание и трябва да се направи внимателна оценка на терапевтичния отговор и поносимостта, преди да се повиши дневната доза след една седмица. Ако е необходимо по-нататъшно повишаване на дозата, тя трябва да бъде увеличавана с 0,26 mg прамипексол база през

интервали от една седмица до максимална доза от 1,57 mg прамипексол база (2,25 mg сол) дневно.

Лечението на пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min с MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване не се препоръчва, тъй като няма данни при тази популация от пациенти. Трябва да се има предвид употребата на MIRAPEXIN таблетки.

Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, трябва да се следват препоръките, дадени по-горе.

Пациенти с чернодробни увреждания:

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на MIRAPEXIN обаче не е проучено.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN при деца под 18 години не са установени.

Употребата на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване при болест на Parkinson няма практическо приложение в педиатричната популация.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се дъвчат, разделят или разтрошават. Таблетките могат да се приемат както с храна, така и без храна и трябва да се приемат всеки ден приблизително по едно и също време.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва MIRAPEXIN на пациенти с бъбречно увреждане за лечение на болест на Parkinson, се препоръчва понижаване на дозата като се следват указанията в точка 4.2.

Халюцинации

Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни).

Дискинезия

При напреднала болест на Parkinson при комбинирано лечение с леводопа е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата MIRAPEXIN. При появата им трябва да се намали дозата на леводопа.

Епизоди на внезапно заспиване и сомнолентност

Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Parkinson. В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на терапия с MIRAPEXIN. Пациентите, при които се появяват сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат да шофират или работят с машини. В допълнение трябва да се има предвид намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни

лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.5, 4.7 и 4.8).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че могат да се появят поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Мания и делириум

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на мания и делириум. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че при пациенти, лекувани с прамипексол може да възникнат мания и делириум. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Пациенти с психотични нарушения

Пациентите с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти само в случаите, когато очакваната полза е по-голяма от потенциалния риск. Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Офталмологични прегледи

Препоръчват се офталмологични прегледи на редовни интервали или при поява на аномалии в зрението.

Тежко сърдечно-съдово заболяване

При тежко сърдечно-съдово заболяване лекарството трябва да се прилага внимателно. Препоръчва се мониториране на кръвното налягане, особено при започване на лечението, поради риск от ортостатична хипотония във връзка с лечението с допаминергични лекарства.

Невролептичен малигнен синдром

Симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром, са описани при внезапното спиране на допаминергичното лечение (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързване с плазмения протеин

Прамипексол се свързва в много ниска степен с плазмени протеини (< 20%) и при хора претърпява малка биотрансформация. Поради това не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, повлияващи свързването с плазмени протеини или елиминирането чрез биотрансформация. Тъй като антихолинергичните лекарства се елиминират главно посредством биотрансформация, възможността за взаимодействие с тях е ограничена, но не са проведени проучвания в тази насока. Няма фармакокинетично взаимодействие със сележилин и леводопа.

Инхибитори/конкуренти на активния път за елиминиране през бъбреците

Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол с приблизително 34%, вероятно поради инхибиране на катйонната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради това лекарствени продукти, които са инхибитори на този активен път за елиминиране през бъбреците или, които се елиминират посредством него, такива като циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, хинин и прокаинамид могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което да се понижи клирънсът на прамипексол. Понижаване на дозата на прамипексол следва да се има предвид при едновременна употреба на тези лекарствени продукти с MIRAPEXIN.

Комбинация с леводопа

Когато MIRAPEXIN се дава в комбинация с леводопа се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозировката на другите антипаркинсонови лекарствени продукти докато се повишава дозата на MIRAPEXIN.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.4 , 4.7 и 4.8).

Антипсихотични лекарствени продукти

Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.4), ако могат да се очакват антагонистични ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът при хора по време на бременност и кърмене не е проучен. Прамипексол не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (вж. точка 5.3).

MIRAPEXIN не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на фетуса.

Кърмене

Тъй като лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин при хора, се очаква спиране на кърмата. Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на прамипексол в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с активното вещество радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата.

Тъй като липсват данни при хора, MIRAPEXIN не бива да се прилага в периода на кърмене. При наложителна употреба, трябва да се преустанови кърменето.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта върху фертилитета при хора. При проучвания при животни прамипексол повлиява еструс циклите и намалява фертилитета при женските, както се очаква за допаминов агонист. Тези проучвания не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета при мъжките.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRAPEXIN може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с MIRAPEXIN, при които се наблюдава сънливост и/или внезапно заспиване през деня, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не упражняват дейности, при които нарушената бдителност би изложила тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (например работа с машини) до изчезването на тези повтарящи се епизоди и сънливост (вж. също точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Очаквани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са очаквани при употреба на MIRAPEXIN: патологични сънища, амнезия, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и

натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт, сърдечна недостатъчност, объркване, запек, делириум, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, мания, гадене, параноя, периферен оток, пневмония, сърбеж, обрив и други реакции на свръчувствителност, безпокойство, сънливост, епизоди на внезапно заспиване, синкоп, зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота, повръщане, понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото.

Въз основа на анализи на сборни плацебо контролирани проучвания, в които са участвали 1778 пациенти с болест на Parkinson на прамипексол и 1354 пациенти на плацебо, нежелани лекарствени реакции са съобщавани често и в двете групи. 67% от пациентите на прамипексол и 54% от пациентите на плацебо съобщават поне една нежелана лекарствена реакция. Нежеланите лекарствени реакции, показани в таблицата по-долу са онези събития, които се появяват при 0,1% или повече от пациентите, лекувани с прамипексол и са съобщавани значително по-често при пациенти, приемащи прамипексол в сравнение с плацебо, или където събитието се смята за клинично значимо. Болшинството от нежеланите лекарствени реакции са леки до средно-тежки, като обикновено започват в началото на терапията и има тенденция да изчезват, дори когато терапията е продължена.

В рамките на системно-органните класове, нежеланите лекарствени реакции са изброени според честотата (броя пациенти, при които се очаква да се прояви реакцията), като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с болест на Parkinson, по-често при лечение с прамипексол в сравнение с плацебо, са гадене, дискинезия, хипотония, замаяност, сънливост, безсъние, запек, халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост нарастват при дози по-високи от 1,5 mg прамипексол сол на ден (вж. точка 4.2). По-честа нежелана реакция при комбинация с леводопа е дискинезията. В началото на лечението може да се наблюдава поява на хипотония, особено при бързо титриране на дозата прамипексол.

Системо-органни класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости, обърканост, халюцинации, безсъние
Нечести	склонност към преяждане ¹ , прекомерна склонност към пазаруване, налудничавост, хиперфагия ¹ , хиперсексуалност, нарушение на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство, делириум
Редки	мания
Нарушения на нервната система	
Много чести	замаяност, дискинезия, сънливост
Чести	главоболие
Нечести	амнезия, хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Чести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Чести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора, периферен оток
Изследвания	
Чести	понижаване на теллото, включително понижен апетит
Нечести	покачване на теллото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 2 762 пациенти с Болестта на Parkinson, лекувани с прамипексол.

Сънливост

Прамипексол е свързан често със сънливост и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (вж. също точка 4.4).

Нарушения в либидото

Прамипексол може да бъде свързан нечесто с нарушения в либидото (повишаване или понижаване).

Нарушения в контрола на импулсите

Патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN (вж. точка 4.4).

В ретроспективен скрининг на представителна извадка и проучване случай-контрола, включващи 3090 пациенти с паркинсонова болест 13,6% от всички пациенти, подложени на допаминергично лечение или не-допаминергично лечение имат симптоми на нарушение в контрола на импулсите в периода на последните шест месеца. Наблюдаваните прояви включват патологична склонност към хазарт, прекомерна склонност към пазаруване, компулсивно преяждане и натрапчиво сексуално поведение (повишена сексуалност). Възможните независими рискови фактори за нарушения в контрола на импулсите включват допаминергично лечение и по-високи дози на допаминергично лечение, по-млада възраст (≤ 65 години), безбрачие и съобщена фамилна анамнеза за склонност към хазарт.

Сърдечна недостатъчност

По време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит е съобщавана сърдечна недостатъчност при пациенти с прамипексол. По време на фармакоепидемиологичните проучвания, приложението на прамипексол е свързано с повишен риск от сърдечна недостатъчност в сравнение с неприлагането на прамипексол (наблюдавана степен на риска 1.86; 95% CI, 1,21-2,85).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с тежки случаи на предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, съответстващи на фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, възбуда и хипотония. Не е установен антидот при предозиране с допаминов агонист. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система може да се приложат невролептици. При предозиране може да са необходими общи поддържащи мероприятия в комбинация със стомашна промивка, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови лекарства, допаминови агонисти, АТС код: N04BC05

Механизъм на действие

Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D2 допаминовите рецептори, и по-специално има афинитет към техния подтип D3, и има пълна вътрешна активност.

Прамипексол облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучвания при животни сочат, че прамипексол инхибира синтеза, отделянето и метаболизма на допамина.

Фармакодинамични ефекти

При доброволци е наблюдавано доза-зависимо намаление на пролактин. При клинично изпитване със здрави доброволци, в което MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване се титрират по-бързо (на всеки 3 дни) от препоръчаните до 3,15 mg прамипексол база (4,5 mg сол) на ден, е наблюдавано повишаване на кръвното налягане и ускоряване на сърдечния ритъм. Такива ефекти не се наблюдават при изпитвания с пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност при болест на Parkinson

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Parkinson. Проведени са плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи 1 800 пациента в стадий на заболяване I-V по Hoehn и Yahr, лекувани с прамипексол. Извън тях, около 1 000, които са били в напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от двигателни усложнения.

Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала болест на Parkinson се поддържа в контролирани клинични проучвания за период от около шест месеца. В отворени допълнителни проучвания за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността. При контролирано двойно сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, начална терапия с прамипексол значимо отлага настъпването на моторни усложнения и сравнено с начална терапия с леводопа редуцира тяхната поява. Това отлагане на моторните усложнения при прамипексол следва да се балансира спрямо по-голямото подобрение на моторната функция при леводопа (измерено чрез средната промяна по UPDR-скала). Общата честота на халюцинации и сънливост принципно е по-висока във фазата на увеличаване на дозата при групата с прамипексол. Въпреки това, не е имало значителна разлика през поддържащата фаза. Тези данни трябва да се имат предвид при започване на лечението с прамипексол при пациенти с болест на Parkinson.

Ефикасността и безопасността на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване за лечение на болест на Parkinson е оценена в мултинационална програма за лекарствена разработка, включваща три рандомизирани контролирани изпитвания. Двете изпитвания са проведени при пациенти с ранна болест на Parkinson и едно изпитване е проведено при пациенти с напреднала болест на Parkinson.

Превъзходство на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо се наблюдава след 18 седмици на лечение по отношение и на първичните (UPDR-скала, скор по част II+III) и на основните вторични (оценки на респондерите за CGI-I и PGI-I) крайни точки за ефикасност в двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване, включващо общо 539 пациенти с ранна болест на Parkinson. Поддържане на ефикасност се наблюдава при пациентите, лекувани 33 седмици. MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване са не по-малко ефикасни от прамипексол таблетки с незабавно освобождаване, оценено на седмица 33 по UPDR-скала, скор по част II+III.

При двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване, включващо общо 517 пациенти с напреднала болест на Parkinson, които са на съпътстващо лечение с леводопа, превъзходство на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо се наблюдава след 18 седмици на лечение и по отношение и на първичните (UPDR-скала, скор по част II+III) и основните вторични (време на изключване) крайни точки за ефикасност.

Ефикасността и поносимостта на преминаването от MIRAPEXIN таблетки на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на следващия ден сутринта при същата дневна доза са оценени в двойно сляпо клинично проучване при пациенти с ранна болест на Parkinson. Ефикасност се поддържа при 87 от 103 пациенти, преминали на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, Извън тези 87 пациенти, 82,8% не променят дозата си, 13,8% увеличават и 3,4% намаляват дозата си.

При половината от 16-те пациенти, които не отговарят на критериите за поддържане на ефикасност по UPDR-скала, скор по част II+III, промяната от началните стойности не се счита за клинично значима.

Само един пациент, който е преминал на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване е получил лекарствено свързано нежелано събитие, довело до прекратяване на лечението.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прамипексол се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е повече от 90%.

При изпитване фаза I, при което прамипексол с незабавно освобождаване и таблетки с удължено освобождаване се оценяват в състояние без прием на храна, минималната и пиковата плазмена концентрация (C_{min} , C_{max}) и експозицията (AUC) при еднакви дневни дози на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, приет веднъж дневно и MIRAPEXIN таблетки, приет три пъти на ден са еквивалентни.

Приемът на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно намалява честотата на флуктоации на плазмените концентрации на прамипексол за период от 24 часа, в сравнение с прием три пъти на ден на прамипексол с незабавно освобождаване.

Максималните плазмени концентрации се достигат след около 6 часа след прием на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно. Стационарно състояние на експозиция се достига най-малко след 5 дни на непрекъснат прием.

Едновременният прием на храна не повлиява бионаличността на прамипексол. Приемът на месо с високо съдържание на мазнини предизвиква повишаване на плазмената концентрация (C_{max}) с около 24% след прилагане на еднократна доза и с около 20% след многократно прилагане и води до забавяне с около 2 часа на времето за достигане на пикова концентрация при здрави доброволци. Общата експозиция (AUC) не се повлиява от едновременния прием на храна. Повишаването на C_{max} не се смята за клинично значимо. При проучванията фаза III, които установяват безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, пациентите са инструктирани да приемат изследвания лекарствен продукт независимо от приема на храна.

Докато телесното тегло не влияе на AUC, установено е, че повлиява обема на разпределение и следователно и пиковите плазмени концентрации C_{max} . По-ниско телесно тегло с 30 kg води до повишаване на C_{max} с 45%. Въпреки това, в изследвания фаза III при пациенти с болест на Parkinson не се установява клинично значимо влияние на телесното тегло върху терапевтичния ефект и поносимостта на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване.

Разпределение

Прамипексол е с линейна кинетика и с малки различия в плазмените концентрации при различните пациенти. Свързването на прамипексол с протеините при хора е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (около 8 пъти по-високи от тези в плазмата).

Биотрансформация

Прамипексол се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

Елиминиране

Основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на непроменен прамипексол. Приблизително 90% от белязаната с ¹⁴C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2% се откриват във фекалиите. Тоталният клирънс на прамипексол е около 500 ml/min, а бъбречният клирънс - приблизително 400 ml/min. Времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно приложение показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система и вероятно се дължат на прекалено силен фармакодинамичен ефект на прамипексол.

При малки прасенца е наблюдавано понижаване на диастолното и систолно налягане и на сърдечната честота, а тенденция за хипотоничен ефект е забелязана при маймуни.

Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на прамипексол по отношение на бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени.

При плъхове е наблюдавано забавяне на половото развитие (т.е. разделяне на препуциума и вагинално отваряне). Значението при хора не е известно.

Прамипексол не е генотоксичен. При проучвания за карциногенен потенциал мъжки плъхове развиват хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на прамипексол върху пролактина. Тази находка не е релевантна към клиничната употреба. Същото проучване показва, че в дози 2 mg/kg (сол) и по-високи от тях прамипексол се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Последната находка не се среща при пигментирани плъхове и не е наблюдавана при 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки албиноси, както и при нито един от другите изследвани видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза 2208
царевично нишесте
карбомер 941
силициев диоксид, безводен
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

ОРА/алуминий/PVC алуминиеви блистери

Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки с удължено освобождаване.

Картонени кутии, съдържащи 1, 3 или 10 блистерни ленти (10, 30 или 100 таблетки с удължено освобождаване)

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/022-024

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 23 февруари 1998

Дата на последно подновяване: 23 февруари 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 2,62 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 3,75 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*), еквивалентен на 2,62 mg прамипексол (*pramipexole*).

Внимание:

Дозите прамипексол, публикувани в литературата се отнасят за неговата сол.

Поради това дозите ще бъдат изразявани по-долу като прамипексол база и като прамипексол под формата на сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Таблетките са бели до почти бели с елипсовидна форма и имат вдлъбнат релефен код (от едната страна код P13, а от другата страна символа на компанията Boehringer Ingelheim).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MIRAPEXIN е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на идиопатична болест на Parkinson самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става непостоянен и се наблюдават флукуации в терапевтичния ефект (флукуации при изчерпване на дозата или “on off” флукуации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване са перорална форма на прамипексол за еднократен дневен прием.

Начално лечение:

Дозата трябва постепенно да се повишава, като се започне с 0,26 mg база (0,375 mg сол) дневно, след което се увеличава на всеки 5 - 7 дни. Ако при пациента не се установяват непоносими нежелани лекарствени реакции, дозата следва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

Схема на дозиране на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване чрез повишаване на дозите		
Седмица	Дневна доза (mg база)	Дневна доза (mg сол)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Ако се налага по-нататъшно увеличаване на дозата, дневната доза следва да се повишава с 0,52 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,15 mg база (4,5 mg сол). Все пак трябва да се отбележи, че случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,05 mg база (1,5 mg сол) на ден (вж. точка 4.8).

Пациентите, приемащи MIRAPEXIN таблетки могат да преминат към MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на следващия ден сутринта със същата дневна доза. След преминаване към MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване дозата може да бъде коригирана в зависимост от терапевтичния отговор на пациента (вж. точка 5.1).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната доза прамипексол трябва да бъде в рамките на 0,26 mg база (0,375 mg сол) до максимална доза 3,15 mg база (4,5 mg сол) дневно. По време на основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,05 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата следва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и появата на нежелани реакции. В клинични изпитвания около 5% от пациентите са получавали дози под 1,05 mg база (1,5 mg сол). При напреднала болест на Parkinson дози прамипексол по-високи от 1,05 mg база (1,5 mg сол) на ден може да са подходящи за болни, при които ще бъде намалявана дозата на леводопа. Препоръчва се дозировката на леводопа да се понижава, както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с MIRAPEXIN, в зависимост от реакциите на отделните пациенти (вж. точка 4.5).

Пропусната доза

Когато е пропуснат приемът на доза, MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване трябва да се приемат в рамките до 12 часа от обичайното време за прием. След повече от 12 часа, пропуснатата доза трябва да се прескочи и следващата доза трябва да се приеме на следващия ден в обичайното време за прием.

Прекратяване на лечението:

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром. Прамипексол трябва да бъде намаляван постепенно с 0,52 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се редуцира до 0,52 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,26 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречни увреждания:

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. За започване на лечението се препоръчва следната схема на дозиране:

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min не е необходимо намаляване на дневната доза или на честотата на приемане.

При пациенти с креатининов клирънс между 30 и 50 ml/min лечението трябва да започне с 0,26 mg MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване през ден. Необходимо е повишено внимание и трябва да се направи внимателна оценка на терапевтичния отговор и поносимостта, преди да се повиши дневната доза след една седмица. Ако е необходимо по-нататъшно повишаване на дозата, тя трябва да бъде увеличавана с 0,26 mg прамипексол база през интервали от една седмица до максимална доза от 1,57 mg прамипексол база (2,25 mg сол) дневно.

Лечението на пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min с MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване не се препоръчва, тъй като няма данни при тази популация от пациенти. Трябва да се има предвид употребата на MIRAPEXIN таблетки.

Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, трябва да се следват препоръките, дадени по-горе.

Пациенти с чернодробни увреждания:

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на MIRAPEXIN обаче не е проучено.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN при деца под 18 години не са установени.

Употребата на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване при болест на Parkinson няма практическо приложение в педиатричната популация.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се дъвчат, разделят или разтрошават. Таблетките могат да се приемат както с храна, така и без храна и трябва да се приемат всеки ден приблизително по едно и също време.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва MIRAPEXIN на пациенти с бъбречно увреждане за лечение на болест на Parkinson, се препоръчва понижаване на дозата като се следват указанията в точка 4.2.

Халюцинации

Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупреждени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни).

Дискинезия

При напреднала болест на Parkinson при комбинирано лечение с леводопа е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата MIRAPEXIN. При появата им трябва да се намали дозата на леводопа.

Епизоди на внезапно заспиване и сомнолентност

Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Parkinson. В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупреждени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на терапия с MIRAPEXIN. Пациентите, при които се появяват сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат да шофират или работят с машини. В допълнение трябва да се има предвид намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.5, 4.7 и 4.8).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че могат да се появят поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане, при пациенти, лекувани с допаминови

агонисти, включително MIRAPEXIN. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Мания и делириум

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на мания и делириум. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че при пациенти, лекувани с прамипексол може да възникнат мания и делириум. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Пациенти с психотични нарушения

Пациентите с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти само в случаите, когато очакваната полза е по-голяма от потенциалния риск. Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Офталмологични прегледи

Препоръчват се офталмологични прегледи на редовни интервали или при поява на аномалии в зрението.

Тежко сърдечно-съдово заболяване

При тежко сърдечно-съдово заболяване лекарството трябва да се прилага внимателно. Препоръчва се мониториране на кръвното налягане, особено при започване на лечението, поради риск от ортостатична хипотония във връзка с лечението с допаминергични лекарства.

Невролептичен малигнен синдром

Симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром, са описани при внезапното спиране на допаминергичното лечение (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързване с плазменния протеин

Прамипексол се свързва в много ниска степен с плазмени протеини (< 20%) и при хора претърпява малка биотрансформация. Поради това не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, повлияващи свързването с плазмени протеини или елиминирането чрез биотрансформация. Тъй като антихолинергичните лекарства се елиминират главно посредством биотрансформация, възможността за взаимодействие с тях е ограничена, но не са проведени проучвания в тази насока. Няма фармакокинетично взаимодействие със сележилин и леводопа.

Инхибитори/конкуренти на активния път за елиминиране през бъбреците

Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол с приблизително 34%, вероятно поради инхибиране на катйонната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради това лекарствени продукти, които са инхибитори на този активен път за елиминиране през бъбреците или, които се елиминират посредством него, такива като циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, хинин и прокаинамид могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което да се понижи клирънсът на прамипексол. Понижаване на дозата на прамипексол следва да се има предвид при едновременна употреба на тези лекарствени продукти с MIRAPEXIN.

Комбинация с леводопа

Когато MIRAPEXIN се дава в комбинация с леводопа се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозировката на другите антипаркинсонови лекарствени продукти докато се повишава дозата на MIRAPEXIN.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.4 , 4.7 и 4.8).

Антипсихотични лекарствени продукти

Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.4), ако могат да се очакват антагонистични ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът при хора по време на бременност и кърмене не е проучен. Прамипексол не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (вж. точка 5.3).

MIRAPEXIN не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на фетуса.

Кърмене

Тъй като лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин при хора, се очаква спиране на кърмата. Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на прамипексол в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с активното вещество радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата.

Тъй като липсват данни при хора, MIRAPEXIN не бива да се прилага в периода на кърмене. При наложителна употреба, трябва да се преустанови кърменето.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта върху фертилитета при хора. При проучвания при животни прамипексол повлиява еструс циклите и намалява фертилитета при женските, както се очаква за допаминов агонист. Тези проучвания не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета при мъжките.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRAPEXIN може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с MIRAPEXIN, при които се наблюдава сънливост и/или внезапно заспиване през деня, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не упражняват дейности, при които нарушената бдителност би изложила тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (например работа с машини) до изчезването на тези повтарящи се епизоди и сънливост (вж. също точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Очаквани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са очаквани при употреба на MIRAPEXIN: патологични сънища, амнезия, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт, сърдечна недостатъчност, объркване, запек, делириум, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, мания, гадене, параноя, периферен оток, пневмония, сърбеж, обрив и други реакции на свръчувствителност, безпокойство, сънливост, епизоди на внезапно заспиване, синкоп, зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота, повръщане, понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото.

Въз основа на анализи на сборни плацебо контролирани проучвания, в които са участвали 1778 пациенти с болест на Parkinson на прамипексол и 1354 пациенти на плацебо, нежелани лекарствени реакции са съобщавани често и в двете групи. 67% от пациентите на прамипексол и 54% от пациентите на плацебо съобщават поне една нежелана лекарствена реакция. Нежеланите лекарствени реакции, показани в таблицата по-долу са онези събития, които се появяват при 0,1% или повече от пациентите, лекувани с прамипексол и са съобщавани значително по-често при пациенти, приемащи прамипексол в сравнение с плацебо, или където събитието се смята за клинично значимо. Болшинството от нежеланите лекарствени реакции са леки до средно-тежки, като обикновено започват в началото на терапията и има тенденция да изчезват, дори когато терапията е продължена.

В рамките на системно-органичните класове, нежеланите лекарствени реакции са изброени според честотата (броя пациенти, при които се очаква да се прояви реакцията), като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с болест на Parkinson, по-често при лечение с прамипексол в сравнение с плацебо, са гадене, дискинезия, хипотония, замаяност, сънливост, безсъние, запек, халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост нарастват при дози по-високи от 1,5 mg прамипексол сол на ден (вж. точка 4.2). По-честа нежелана реакция при комбинация с леводопа е дискинезията. В началото на лечението може да се наблюдава поява на хипотония, особено при бързо титриране на дозата прамипексол.

Системо-органни класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон, ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости, обърканост, халюцинации, безсъние
Нечести	склонност към преяждане ¹ , прекомерна склонност към пазаруване, налудничавост, хиперфагия ¹ , хиперсексуалност, нарушение на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство, делириум
Редки	мания
Нарушения на нервната система	
Много чести	замаяност, дискинезия, сънливост
Чести	главоболие
Нечести	амнезия, хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Чести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Много чести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора, периферен оток
Изследвания	
Чести	понижаване на теглото, включително понижен апетит
Нечести	покачване на теглото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 2 762 пациенти с Болестта на Parkinson, лекувани с прамипексол.

Сънливост

Прамипексол е свързан често със сънливост и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (вж. също точка 4.4).

Нарушения в либидото

Прамипексол може да бъде свързан нечесто с нарушения в либидото (повишаване или понижаване).

Нарушения в контрола на импулсите Патологична склонност към хазарт, повишено либидо хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN(вж. точка 4.4).

В ретроспективен скрининг на представителна извадка и проучване случай-контрола, включващи 3090 пациенти с паркинсонова болест 13,6% от всички пациенти, подложени на допаминергично лечение или не-допаминергично лечение имат симптоми на нарушение в контрола на импулсите в периода на последните шест месеца. Наблюдаваните прояви включват патологична склонност към хазарт, прекомерна склонност към пазаруване, компулсивно преяждане и натрапчиво сексуално поведение (повишена сексуалност). Възможните независими рискови фактори за нарушения в контрола на импулсите включват допаминергично лечение и по-високи дози на допаминергично лечение, по-млада възраст (≤ 65 години), безбрачие и съобщена фамилна анамнеза за склонност към хазарт.

Сърдечна недостатъчност

По време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит е съобщавана сърдечна недостатъчност при пациенти с прамипексол. По време на фармакоепидемиологичните проучвания, приложението на прамипексол е свързано с повишен риск от сърдечна недостатъчност в сравнение с неприлагането на прамипексол (наблюдавана степен на риска 1.86; 95% CI, 1,21-2,85).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с тежки случаи на предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, съответстващи на фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, възбуда и хипотония. Не е установен антидот при предозиране с допаминов агонист. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система може да се приложат невролептици. При предозиране може да са необходими общи поддържащи мероприятия в комбинация със стомашна промивка, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови лекарства, допаминови агонисти, АТС код: N04BC05

Механизъм на действие

Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D2 допаминовите рецептори, и по-специално има афинитет към техния подтип D3, и има пълна вътрешна активност.

Прамипексол облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучвания при животни сочат, че прамипексол инхибира синтеза, отделянето и метаболизма на допамина.

Фармакодинамични ефекти

При доброволци е наблюдавано доза-зависимо намаление на пролактин. При клинично изпитване със здрави доброволци, в което MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване се титрират по-бързо (на всеки 3 дни) от препоръчаните до 3,15 mg прамипексол база (4,5 mg сол) на ден, е наблюдавано повишаване на кръвното налягане и ускоряване на сърдечния ритъм. Такива ефекти не се наблюдават при изпитвания с пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност при болест на Parkinson

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Parkinson. Проведени са плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи 1 800 пациента в стадий на заболяване I-V по Hoehn и Yahr, лекувани с прамипексол. Извън тях, около 1 000, които са били в напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от двигателни усложнения.

Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала болест на Parkinson се поддържа в контролирани клинични проучвания за период от около шест месеца. В отворени допълнителни проучвания за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността. При контролирано двойно сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, начална терапия с прамипексол значимо отлага настъпването на моторни усложнения и сравнено с начална терапия с леводопа редуцира тяхната поява. Това отлагане на моторните усложнения при прамипексол следва да се балансира спрямо по-голямото подобрение на моторната функция при леводопа (измерено чрез средната промяна по UPDR-скала). Общата честота на халюцинации и сънливост принципно е по-висока във фазата на увеличаване на дозата при групата с прамипексол. Въпреки това, не е имало значителна разлика през поддържащата фаза. Тези данни трябва да се имат предвид при започване на лечението с прамипексол при пациенти с болест на Parkinson.

Ефикасността и безопасността на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване за лечение на болест на Parkinson е оценена в мултинационална програма за лекарствена разработка, включваща три рандомизирани контролирани изпитвания. Двете изпитвания са проведени при пациенти с ранна болест на Parkinson и едно изпитване е проведено при пациенти с напреднала болест на Parkinson.

Превъзходство на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо се наблюдава след 18 седмици на лечение по отношение и на първичните (UPDR-скала, скор по част II+III) и на основните вторични (оценки на респондерите за CGI-I и PGI-I) крайни точки за ефикасност в двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване, включващо общо 539 пациенти с ранна болест на Parkinson. Поддържане на ефикасност се наблюдава при пациентите, лекувани 33 седмици. MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване са не по-малко ефикасни от прамипексол таблетки с незабавно освобождаване, оценено на седмица 33 по UPDR-скала, скор по част II+III.

При двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване, включващо общо 517 пациенти с напреднала болест на Parkinson, които са на съпътстващо лечение с леводопа, превъзходство на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо се наблюдава след 18 седмици на лечение и по отношение и на първичните (UPDR-скала, скор по част II+III) и основните вторични (време на изключване) крайни точки за ефикасност.

Ефикасността и поносимостта на преминаването от MIRAPEXIN таблетки на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на следващия ден сутринта при същата дневна доза са оценени в двойно сляпо клинично проучване при пациенти с ранна болест на Parkinson. Ефикасност се поддържа при 87 от 103 пациенти, преминали на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване. Извън тези 87 пациенти, 82,8% не променят дозата си, 13,8% увеличават и 3,4% намаляват дозата си.

При половината от 16-те пациенти, които не отговарят на критериите за поддържане на ефикасност по UPDR-скала, скор по част II+III, промяната от началните стойности не се счита за клинично значима.

Само един пациент, който е преминал на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване е получил лекарствено свързано нежелано събитие, довело до прекратяване на лечението.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прамипексол се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е повече от 90%.

При изпитване фаза I, при което прамипексол с незабавно освобождаване и таблетки с удължено освобождаване се оценяват в състояние без прием на храна, минималната и пиковата плазмена концентрация (C_{min} , C_{max}) и експозицията (AUC) при еднакви дневни дози на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, приет веднъж дневно и MIRAPEXIN таблетки, приет три пъти на ден са еквивалентни.

Приемът на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно намалява честотата на флуктоации на плазмените концентрации на прамипексол за период от 24 часа, в сравнение с прием три пъти на ден на прамипексол с незабавно освобождаване.

Максималните плазмени концентрации се достигат след около 6 часа след прием на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно. Стационарно състояние на експозиция се достига най-малко след 5 дни на непрекъснат прием.

Едновременният прием на храна не повлиява бионаличността на прамипексол. Приемът на месо с високо съдържание на мазнини предизвиква повишаване на плазмената концентрация (C_{max}) с около 24% след прилагане на еднократна доза и с около 20% след многократно прилагане и води до забавяне с около 2 часа на времето за достигане на пикова концентрация при здрави доброволци. Общата експозиция (AUC) не се повлиява от едновременния прием на храна. Повишаването на C_{max} не се смята за клинично значимо. При проучванията фаза III, които установяват безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, пациентите са инструктирани да приемат изследвания лекарствен продукт независимо от приема на храна.

Докато телесното тегло не влияе на AUC, установено е, че повлиява обема на разпределение и следователно и пиковите плазмени концентрации C_{max} . По-ниско телесно тегло с 30 kg води до повишаване на C_{max} с 45%. Въпреки това, в изследвания фаза III при пациенти с болест на Parkinson не се установява клинично значимо влияние на телесното тегло върху терапевтичния ефект и поносимостта на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване.

Разпределение

Прамипексол е с линейна кинетика и с малки различия в плазмените концентрации при различните пациенти. Свързването на прамипексол с протеините при хора е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (около 8 пъти по-високи от тези в плазмата).

Биотрансформация

Прамипексол се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

Елиминиране

Основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на непроменен прамипексол. Приблизително 90% от белязаната с ¹⁴C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2% се откриват във фекалиите. Тоталният клирънс на прамипексол е около 500 ml/min, а бъбречният клирънс - приблизително 400 ml/min. Времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно приложение показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система и вероятно се дължат на прекалено силен фармакодинамичен ефект на прамипексол.

При малки прасенца е наблюдавано понижаване на диастолното и систолно налягане и на сърдечната честота, а тенденция за хипотоничен ефект е забелязана при маймуни.

Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на прамипексол по отношение на бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени.

При плъхове е наблюдавано забавяне на половото развитие (т.е. разделяне на препуциума и вагинално отваряне). Значението при хора не е известно.

Прамипексол не е генотоксичен. При проучвания за карциногенен потенциал мъжки плъхове развиват хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на прамипексол върху пролактина. Тази находка не е релевантна към клиничната употреба. Същото проучване показва, че в дози 2 mg/kg (сол) и по-високи от тях прамипексол се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Последната находка не се среща при пигментирани плъхове и не е наблюдавана при 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки албиноси, както и при нито един от другите изследвани видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза 2208
царевично нишесте
карбомер 941
силициев диоксид, безводен
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

ОРА/алуминий/PVC алуминиеви блистери

Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки с удължено освобождаване.

Картонени кутии, съдържащи 1, 3 или 10 блистерни ленти (10, 30 или 100 таблетки с удължено освобождаване)

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/031-033

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 23 февруари 1998

Дата на последно подновяване: 23 февруари 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 3,15 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 4,5 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*), еквивалентен на 3,15 mg прамипексол (*pramipexole*).

Внимание:

Дозите прамипексол, публикувани в литературата се отнасят за неговата сол.

Поради това дозите ще бъдат изразявани по-долу като прамипексол база и като прамипексол под формата на сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Таблетките са бели до почти бели с елипсовидна форма и имат вдлъбнат релефен код (от едната страна код P5, а от другата страна символа на компанията Boehringer Ingelheim).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MIRAPEXIN е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на идиопатична болест на Parkinson самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става непостоянен и се наблюдават флукуации в терапевтичния ефект (флукуации при изчерпване на дозата или "on off" флукуации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване са перорална форма на прамипексол за еднократен дневен прием.

Начално лечение:

Дозата трябва постепенно да се повишава, като се започне с 0,26 mg база (0,375 mg сол) дневно, след което се увеличава на всеки 5 - 7 дни. Ако при пациента не се установяват непоносими нежелани лекарствени реакции, дозата следва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

Схема на дозиране на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване чрез повишаване на дозите		
Седмица	Дневна доза (mg база)	Дневна доза (mg сол)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Ако се налага по-нататъшно увеличаване на дозата, дневната доза следва да се повишава с 0,52 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,15 mg база (4,5 mg сол). Все пак трябва да се отбележи, че случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,05 mg база (1,5 mg сол) на ден (вж. точка 4.8).

Пациентите, приемащи MIRAPEXIN таблетки могат да преминат към MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на следващия ден сутринта със същата дневна доза. След преминаване към MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване дозата може да бъде коригирана в зависимост от терапевтичния отговор на пациента (вж. точка 5.1).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната доза прамипексол трябва да бъде в рамките на 0,26 mg база (0,375 mg сол) до максимална доза 3,15 mg база (4,5 mg сол) дневно. По време на основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,05 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата следва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и появата на нежелани реакции. В клинични изпитвания около 5% от пациентите са получавали дози под 1,05 mg база (1,5 mg сол). При напреднала болест на Parkinson дози прамипексол по-високи от 1,05 mg база (1,5 mg сол) на ден може да са подходящи за болни, при които ще бъде намалявана дозата на леводопа. Препоръчва се дозировката на леводопа да се понижава, както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с MIRAPEXIN, в зависимост от реакциите на отделните пациенти (вж. точка 4.5).

Пропусната доза

Когато е пропуснат приемът на доза, MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване трябва да се приемат в рамките до 12 часа от обичайното време за прием. След повече от 12 часа, пропуснатата доза трябва да се прескочи и следващата доза трябва да се приеме на следващия ден в обичайното време за прием.

Прекратяване на лечението:

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром. Прамипексол трябва да бъде намаляван постепенно с 0,52 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се редуцира до 0,52 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,26 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречни увреждания:

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. За започване на лечението се препоръчва следната схема на дозиране:

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min не е необходимо намаляване на дневната доза или на честотата на приемане.

При пациенти с креатининов клирънс между 30 и 50 ml/min лечението трябва да започне с 0,26 mg MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване през ден. Необходимо е повишено внимание и трябва да се направи внимателна оценка на терапевтичния отговор и поносимостта, преди да се повиши дневната доза след една седмица. Ако е необходимо по-нататъшно повишаване на дозата, тя трябва да бъде увеличавана с 0,26 mg прамипексол база през интервали от една седмица до максимална доза от 1,57 mg прамипексол база (2,25 mg сол) дневно.

Лечението на пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min с MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване не се препоръчва, тъй като няма данни при тази популация от пациенти. Трябва да се има предвид употребата на MIRAPEXIN таблетки.

Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, трябва да се следват препоръките, дадени по-горе.

Пациенти с чернодробни увреждания:

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на MIRAPEXIN обаче не е проучено.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN при деца под 18 години не са установени.

Употребата на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване при болест на Parkinson няма практическо приложение в педиатричната популация.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се дъвчат, разделят или разтрошават. Таблетките могат да се приемат както с храна, така и без храна и трябва да се приемат всеки ден приблизително по едно и също време.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва MIRAPEXIN на пациенти с бъбречно увреждане за лечение на болест на Parkinson, се препоръчва понижаване на дозата като се следват указанията в точка 4.2.

Халюцинации

Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупреждени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни).

Дискинезия

При напреднала болест на Parkinson при комбинирано лечение с леводопа е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата MIRAPEXIN. При появата им трябва да се намали дозата на леводопа.

Епизоди на внезапно заспиване и сомнолентност

Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Parkinson. В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупреждени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на терапия с MIRAPEXIN. Пациентите, при които се появяват сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат да шофират или работят с машини. В допълнение трябва да се има предвид намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.5, 4.7 и 4.8).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че могат да се появят поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с допаминови

агонисти, включително MIRAPEXIN. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми,

Мания и делириум

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на мания и делириум. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че при пациенти, лекувани с прамипексол може да възникнат мания и делириум. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/постепенно спиране, ако се развият такива симптоми.

Пациенти с психотични нарушения

Пациентите с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти само в случаите, когато очакваната полза е по-голяма от потенциалния риск. Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Офталмологични прегледи

Препоръчват се офталмологични прегледи на редовни интервали или при поява на аномалии в зрението.

Тежко сърдечно-съдово заболяване

При тежко сърдечно-съдово заболяване лекарството трябва да се прилага внимателно. Препоръчва се мониториране на кръвното налягане, особено при започване на лечението, поради риск от ортостатична хипотония във връзка с лечението с допаминергични лекарства.

Невролептичен малигнен синдром

Симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром, са описани при внезапното спиране на допаминергичното лечение (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързване с плазменния протеин

Прамипексол се свързва в много ниска степен с плазмени протеини (< 20%) и при хора претърпява малка биотрансформация. Поради това не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, повлияващи свързването с плазмени протеини или елиминирането чрез биотрансформация. Тъй като антихолинергичните лекарства се елиминират главно посредством биотрансформация, възможността за взаимодействие с тях е ограничена, но не са проведени проучвания в тази насока. Няма фармакокинетично взаимодействие със сележилин и леводопа.

Инхибитори/конкуренти на активния път за елиминиране през бъбреците

Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол с приблизително 34%, вероятно поради инхибиране на катйонната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради това лекарствени продукти, които са инхибитори на този активен път за елиминиране през бъбреците или, които се елиминират посредством него, такива като циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, хинин, прокаинамид могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което да се понижи клирънсът на прамипексол. Понижаване на дозата на прамипексол следва да се има предвид при едновременна употреба на тези лекарствени продукти с MIRAPEXIN.

Комбинация с леводопа

Когато MIRAPEXIN се дава в комбинация с леводопа се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозировката на другите антипаркинсонови лекарствени продукти докато се повишава дозата на MIRAPEXIN.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.4 , 4.7 и 4.8).

Антипсихотични лекарствени продукти

Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.4), ако могат да се очакват антагонистични ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът при хора по време на бременност и кърмене не е проучен. Прамипексол не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (вж. точка 5.3).

MIRAPEXIN не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на фетуса.

Кърмене

Тъй като лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин при хора, се очаква спиране на кърмата. Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на прамипексол в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с активното вещество радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата.

Тъй като липсват данни при хора, MIRAPEXIN не бива да се прилага в периода на кърмене. При наложителна употреба, трябва да се преустанови кърменето.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта върху фертилитета при хора. При проучвания при животни прамипексол повлиява еструс циклите и намалява фертилитета при женските, както се очаква за допаминов агонист. Тези проучвания не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета при мъжките.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRAPEXIN може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с MIRAPEXIN, при които се наблюдава сънливост и/или внезапно заспиване през деня, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не упражняват дейности, при които нарушената бдителност би изложила тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (например работа с машини) до изчезването на тези повтарящи се епизоди и сънливост (вж. също точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Очаквани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са очаквани при употреба на MIRAPEXIN: патологични сънища, амнезия, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт, сърдечна недостатъчност, объркване, запек, делириум, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена антидиуретична хормонална секреция, безсъние, нарушения в либидото, мания, гадене, параноя, периферен оток, пневмония, сърбеж, обрив и други реакции на свръчувствителност, безпокойство, сънливост, епизоди на внезапно заспиване, синкоп, зрително нарушение, включително

диплпия, замъглено виждане и намалена зрителна острота, повръщане, понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото.

Въз основа на анализи на сборни плацебо контролирани проучвания, в които са участвали 1778 пациенти с болест на Parkinson на прамипексол и 1354 пациенти на плацебо, нежелани лекарствени реакции са съобщавани често и в двете групи. 67% от пациентите на прамипексол и 54% от пациентите на плацебо съобщават поне една нежелана лекарствена реакция.

Нежеланите лекарствени реакции, показани в таблицата по-долу са онези събития, които се появяват при 0,1% или повече от пациентите, лекувани с прамипексол и са съобщавани значително по-често при пациенти, приемащи прамипексол в сравнение с плацебо, или където събитието се смята за клинично значимо. Болшинството от нежеланите лекарствени реакции са леки до средно-тежки, като обикновено започват в началото на терапията и има тенденция да изчезват, дори когато терапията е продължена.

В рамките на системно-органичните класове, нежеланите лекарствени реакции са изброени според честотата (броя пациенти, при които се очаква да се прояви реакцията), като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с болест на Parkinson, по-често при лечение с прамипексол в сравнение с плацебо, са гадене, дискинезия, хипотония, замаяност, сънливост, безсъние, запек, халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост нарастват при дози по-високи от 1,5 mg прамипексол сол на ден (вж. точка 4.2). Почеста нежелана реакция при комбинация с леводопа е дискинезията. В началото на лечението може да се наблюдава поява на хипотония, особено при бързо титриране на дозата прамипексол.

Системо-органни класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена антидиуретична хормонална секреция ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости, обърканост, халюцинации, безсъние
Нечести	склонност към преяждане ¹ , прекомерна склонност към пазаруване, налудничавост, хиперфагия ¹ , хиперсексуалност, нарушение на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство, делириум
Редки	мания
Нарушения на нервната система	
Много чести	замаяност, дискинезия, сънливост
Чести	главоболие
Нечести	амнезия, хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Чести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Чести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора, периферен оток
Изследвания	
Чести	понижаване на теллото, включително понижен апетит
Нечести	покачване на теллото

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честота е не повече от нечеста, но може да бъде и по-ниска. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 2 762 пациенти с Болестта на Parkinson, лекувани с прамипексол.

Сънливост

Прамипексол е свързан често със сънливост и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (вж. също точка 4.4).

Нарушения в либидото

Прамипексол може да бъде свързан нечесто с нарушения в либидото (повишаване или понижаване).

Нарушения в контрола на импулсите

Патологична склонност към хазарт, повишено либидо хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително MIRAPEXIN (вж. точка 4.4).

В ретроспективен скрининг на представителна извадка и проучване случай-контрола, включващи 3090 пациенти с паркинсонова болест 13,6% от всички пациенти, подложени на допаминергично лечение или не-допаминергично лечение имат симптоми на нарушение в контрола на импулсите в периода на последните шест месеца. Наблюдаваните прояви включват патологична склонност към хазарт, прекомерна склонност към пазаруване, компулсивно преяждане и натрапчиво сексуално поведение (повишена сексуалност). Възможните независими рискови фактори за нарушения в контрола на импулсите включват допаминергично лечение и по-високи дози на допаминергично лечение, по-млада възраст (≤ 65 години), безбрачие и съобщена фамилна анамнеза за склонност към хазарт.

Сърдечна недостатъчност

По време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит е съобщавана сърдечна недостатъчност при пациенти с прамипексол. По време на фармакоепидемиологичните проучвания, приложението на прамипексол е свързано с повишен риск от сърдечна недостатъчност в сравнение с неприлагането на прамипексол (наблюдавана степен на риска 1.86; 95% CI, 1,21-2,85).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с тежки случаи на предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, съответстващи на фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, възбуда и хипотония. Не е установен антидот при предозиране с допаминов агонист. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система може да се приложат невролептици. При предозиране може да са необходими общи поддържащи мероприятия в комбинация със стомашна промивка, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови лекарства, допаминови агонисти, АТС код: N04BC05

Механизъм на действие

Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D2 допаминовите рецептори, и по-специално има афинитет към техния подтип D3, и има пълна вътрешна активност.

Прамипексол облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучвания при животни сочат, че прамипексол инхибира синтеза, отделянето и метаболизма на допамина.

Фармакодинамични ефекти

При доброволци е наблюдавано доза-зависимо намаление на пролактин. При клинично изпитване със здрави доброволци, в което MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване се титрират по-бързо (на всеки 3 дни) от препоръчаните до 3,15 mg прамипексол база (4,5 mg сол) на ден, е наблюдавано повишаване на кръвното налягане и ускоряване на сърдечния ритъм. Такива ефекти не се наблюдават при изпитвания с пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност при болест на Parkinson

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Parkinson. Проведени са плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи 1 800 пациента в стадий на заболяване I-V по Hoehn и Yahr, лекувани с прамипексол. Извън тях, около 1 000, които са били в напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от двигателни усложнения.

Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала болест на Parkinson се поддържа в контролирани клинични проучвания за период от около шест месеца. В отворени допълнителни проучвания за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността.

При контролирано двойно сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, начална терапия с прамипексол значимо отлага настъпването на моторни усложнения и сравнено с начална терапия с леводопа редуцира тяхната поява. Това отлагане на моторните усложнения при прамипексол следва да се балансира спрямо по-голямото подобрене на моторната функция при леводопа (измерено чрез средната промяна по UPDR-скала). Общата честота на халюцинации и сънливост принципно е по-висока във фазата на увеличаване на дозата при групата с прамипексол. Въпреки това, не е имало значителна разлика през поддържащата фаза. Тези данни трябва да се имат предвид при започване на лечението с прамипексол при пациенти с болест на Parkinson.

Ефикасността и безопасността на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване за лечение на болест на Parkinson е оценена в мултинационална програма за лекарствена разработка, включваща три рандомизирани контролирани изпитвания. Двете изпитвания са проведени при пациенти с ранна болест на Parkinson и едно изпитване е проведено при пациенти с напреднала болест на Parkinson.

Превъзходство на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо се наблюдава след 18 седмици на лечение по отношение и на първичните (UPDR-скала, скор по част II+III) и на основните вторични (оценки на респондерите за CGI-I и PGI-I) крайни точки за ефикасност в двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване, включващо общо 539 пациенти с ранна болест на Parkinson. Поддържане на ефикасност се наблюдава при пациентите, лекувани 33 седмици. MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване са не по-малко ефикасни от прамипексол таблетки с незабавно освобождаване, оценено на седмица 33 по UPDR-скала, скор по част II+III.

При двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване, включващо общо 517 пациенти с напреднала болест на Parkinson, които са на съпътстващо лечение с леводопа, превъзходство на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо се наблюдава след 18 седмици на лечение и по отношение и на първичните (UPDR-скала, скор по част II+III) и основните вторични (време на изключване) крайни точки за ефикасност.

Ефикасността и поносимостта на преминаването от MIRAPEXIN таблетки на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на следващия ден сутринта при същата дневна доза са оценени в двойно сляпо клинично проучване при пациенти с ранна болест на Parkinson. Ефикасност се поддържа при 87 от 103 пациенти, преминали на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, Извън тези 87 пациенти, 82,8% не променят дозата си, 13,8% увеличават и 3,4% намаляват дозата си.

При половината от 16-те пациенти, които не отговарят на критериите за поддържане на ефикасност по UPDR-скала, скор по част II+III, промяната от началните стойности не се счита за клинично значима.

Само един пациент, който е преминал на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване е получил лекарствено свързано нежелано събитие, довело до прекратяване на лечението.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MIRAPEXIN във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прамипексол се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е повече от 90%.

При изпитване фаза I, при което прамипексол с незабавно освобождаване и таблетки с удължено освобождаване се оценяват в състояние без прием на храна, минималната и пиковата плазмена концентрация (C_{min} , C_{max}) и експозицията (AUC) при еднакви дневни дози на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, приет веднъж дневно и MIRAPEXIN таблетки, приет три пъти на ден са еквивалентни.

Приемът на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно намалява честотата на флуктоации на плазмените концентрации на прамипексол за период от 24 часа, в сравнение с прием три пъти на ден на прамипексол с незабавно освобождаване.

Максималните плазмени концентрации се достигат след около 6 часа след прием на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно. Стационарно състояние на експозиция се достига най-малко след 5 дни на непрекъснат прием.

Едновременният прием на храна не повлиява бионаличността на прамипексол. Приемът на месо с високо съдържание на мазнини предизвиква повишаване на плазмената концентрация (C_{max}) с около 24% след прилагане на еднократна доза и с около 20% след многократно прилагане и води до забавяне с около 2 часа на времето за достигане на пикова концентрация при здрави доброволци. Общата експозиция (AUC) не се повлиява от едновременния прием на храна. Повишаването на C_{max} не се смята за клинично значимо. При проучванията фаза III, които установяват безопасността и ефикасността на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване, пациентите са инструктирани да приемат изследвания лекарствен продукт независимо от приема на храна.

Докато телесното тегло не влияе на AUC, установено е, че повлиява обема на разпределение и следователно и пиковите плазмени концентрации C_{max} . По-ниско телесно тегло с 30 kg води до повишаване на C_{max} с 45%. Въпреки това, в изследвания фаза III при пациенти с болест на Parkinson не се установява клинично значимо влияние на телесното тегло върху терапевтичния ефект и поносимостта на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване.

Разпределение

Прамипексол е с линейна кинетика и с малки различия в плазмените концентрации при различните пациенти. Свързването на прамипексол с протеините при хора е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (около 8 пъти по-високи от тези в плазмата).

Биотрансформация

Прамипексол се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

Елиминиране

Основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на непроменен прамипексол. Приблизително 90% от белязаната с ¹⁴C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2% се откриват във фекалиите. Тоталният клирънс на прамипексол е около 500 ml/min, а бъбречният клирънс - приблизително 400 ml/min. Времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно приложение показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система и вероятно се дължат на прекалено силен фармакодинамичен ефект на прамипексол.

При малки прасенца е наблюдавано понижаване на диастолното и систолно налягане и на сърдечната честота, а тенденция за хипотоничен ефект е забелязана при маймуни.

Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на прамипексол по отношение на бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени.

При плъхове е наблюдавано забавяне на половото развитие (т.е. разделяне на препуциума и вагинално отваряне). Значението при хора не е известно.

Прамипексол не е генотоксичен. При проучвания за карциногенен потенциал мъжки плъхове развиват хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на прамипексол върху пролактина. Тази находка не е релевантна към клиничната употреба. Същото проучване показва, че в дози 2 mg/kg (сол) и по-високи от тях прамипексол се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Последната находка не се среща при пигментирани плъхове и не е наблюдавана при 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки албиноси, както и при нито един от другите изследвани видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза 2208
царевично нишесте
карбомер 941
силициев диоксид, безводен
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

ОРА/алуминий/PVC алуминиеви блистери

Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки с удължено освобождаване.

Картонени кутии, съдържащи 1, 3 или 10 блистерни ленти (10, 30 или 100 таблетки с удължено освобождаване)

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/025-027

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 23 февруари 1998

Дата на последно подновяване: 23 февруари 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да изпълнява изискваните дейности и действия, свързани с лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- Винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,088 mg таблетки
Прамипексол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 0,125 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 0,088 mg прамипексол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки
100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхраняват над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/001 [30 таблетки]
EU/1/97/051/002 [100 таблетки]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

MIRAPEXIN 0,088 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,088 mg таблетки
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,18 mg таблетки
Прамипексол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 0,25 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 0,18 mg прамипексол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки
100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхраняват над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/003 [30 таблетки]
EU/1/97/051/004 [100 таблетки]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

MIRAPEXIN 0,18 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,18 mg таблетки
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,35 mg таблетки
Прамипексол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 0,35 mg прамипексол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки
100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхраняват над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/011 [30 таблетки]
EU/1/97/051/012 [100 таблетки]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

MIRAPEXIN 0,35 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,35 mg таблетки
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,7 mg таблетки
Прамипексол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 1,0 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 0,7 mg прамипексол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки
100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхраняват над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/005 [30 таблетки]
EU/1/97/051/006 [100 таблетки]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

MIRAPEXIN 0,7 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,7 mg таблетки
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 1,1 mg таблетки
Прамипексол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 1,5 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 1,1 mg прамипексол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки
100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхраняват над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/009 [30 таблетки]
EU/1/97/051/010 [100 таблетки]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

MIRAPEXIN 1,1 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 1,1 mg таблетки
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,26 mg таблетки с удължено освобождаване
Прамипексол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 0,375 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 0,26 mg прамипексол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Веднъж дневно.
Да се поглъщат цели, да не се дъвчат, да не се делят на части или разтрошават.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/013 [10 таблетки с удължено освобождаване]
EU/1/97/051/014 [30 таблетки с удължено освобождаване]
EU/1/97/051/015 [100 таблетки с удължено освобождаване]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

MIRAPEXIN 0,26 mg таблетки с удължено освобождаване

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,26 mg таблетки с удължено освобождаване
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,52 mg таблетки с удължено освобождаване
Прамипексол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 0,75 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 0,52 mg прамипексол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Веднъж дневно.
Да се поглъщат цели, да не се дъвчат, да не се делят на части или разтрошават.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/016 [10 таблетки с удължено освобождаване]
EU/1/97/051/017 [30 таблетки с удължено освобождаване]
EU/1/97/051/018 [100 таблетки с удължено освобождаване]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

MIRAPREXIN 0,52 mg таблетки с удължено освобождаване

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 0,52 mg таблетки с удължено освобождаване
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 1,05 mg таблетки с удължено освобождаване
Прамипексол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 1,5 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 1,05 mg прамипексол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Веднъж дневно.
Да се поглъщат цели, да не се дъвчат, да не се делят на части или разтрошават.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/019 [10 таблетки с удължено освобождаване]
EU/1/97/051/020 [30 таблетки с удължено освобождаване]
EU/1/97/051/021 [100 таблетки с удължено освобождаване]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

MIRAPEXIN 1,05 mg таблетки с удължено освобождаване

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 1,05 mg таблетки с удължено освобождаване
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 1,57 mg таблетки с удължено освобождаване
Прамипексол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 2,25 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 1,57 mg прамипексол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Веднъж дневно.
Да се поглъщат цели, да не се дъвчат, да не се делят на части или разтрошават.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/028 [10 таблетки с удължено освобождаване]
EU/1/97/051/029 [30 таблетки с удължено освобождаване]
EU/1/97/051/030 [100 таблетки с удължено освобождаване]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

MIRAPEXIN 1,57 mg таблетки с удължено освобождаване

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 1,57 mg таблетки с удължено освобождаване
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 2,1 mg таблетки с удължено освобождаване
Прамипексол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 3 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 2,1 mg прамипексол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Веднъж дневно.
Да се поглъщат цели, да не се дъвчат, да не се делят на части или разтрошават.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/022 [10 таблетки с удължено освобождаване]
EU/1/97/051/023 [30 таблетки с удължено освобождаване]
EU/1/97/051/024 [100 таблетки с удължено освобождаване]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

MIRAPREXIN 2,1 mg таблетки с удължено освобождаване

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 2,1 mg таблетки с удължено освобождаване
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 2,62 mg таблетки с удължено освобождаване
Прамипексол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 3,75 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 2,62 mg прамипексол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Веднъж дневно.
Да се поглъщат цели, да не се дъвчат, да не се делят на части или разтрошават.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/031 [10 таблетки с удължено освобождаване]
EU/1/97/051/032 [30 таблетки с удължено освобождаване]
EU/1/97/051/033 [100 таблетки с удължено освобождаване]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

MIRAPEXIN 2,62 mg таблетки с удължено освобождаване

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 2,62 mg таблетки с удължено освобождаване
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 3,15 mg таблетки с удължено освобождаване
Прамипексол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 4,5 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 3,15 mg прамипексол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Веднъж дневно.
Да се поглъщат цели, да не се дъвчат, да не се делят на части или разтрошават.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/051/025 [10 таблетки с удължено освобождаване]
EU/1/97/051/026 [30 таблетки с удължено освобождаване]
EU/1/97/051/027 [100 таблетки с удължено освобождаване]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

MIRAPEXIN 3,15 mg таблетки с удължено освобождаване

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRAPEXIN 3,15 mg таблетки с удължено освобождаване
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

MIRAPEXIN 0,088 mg таблетки

MIRAPEXIN 0,18 mg таблетки

MIRAPEXIN 0,35 mg таблетки

MIRAPEXIN 0,7 mg таблетки

MIRAPEXIN 1,1 mg таблетки

Pramipexole (Прамипексол)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява MIRAPEXIN и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете MIRAPEXIN
3. Как да приемате MIRAPEXIN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MIRAPEXIN
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какви представлява MIRAPEXIN и за какво се използва

MIRAPEXIN съдържа активното вещество прамипексол и се отнася към група лекарства, наречени допаминови агонисти, които стимулират допаминовите рецептори в мозъка. Стимулирането на допаминовите рецептори предизвиква нервни импулси в мозъка, което спомага за контролиране на движенията на тялото.

MIRAPEXIN се използва за:

- за лечение на симптомите на първична Паркинсонова болест при възрастни. Може да се използва самостоятелно или в комбинация с леводопа (друго лекарство за лечение на Паркинсонова болест).
- лечение на умерен до тежък първичен Синдром на неспокойни крака при възрастни.

- **Какво трябва да знаете, преди да приемете MIRAPEXIN**

Не приемайте MIRAPEXIN

- ако сте алергични към прамипексол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете MIRAPEXIN. Информирайте Вашия лекар, ако имате (имали сте) или развиете някакви медицински състояния или симптоми, особено следните:

- бъбречно заболяване
- халюцинации (виждане, чуване или усещане на неща, които не са там). Повечето халюцинации са зрителни.

- дискинезия (например необичайни, неволеви движения на крайниците)
Ако имате напреднала Паркинсонова болест и приемате също леводопа е възможна появата на дискинезия по време на повишаване на дозата на MIRAPEXIN.
- сънливост и епизоди на внезапно заспиване
- психози (например сравними със симптомите при шизофрения)
- зрителни нарушения
Трябва редовно да правите очни прегледи в периода на лечение с MIRAPEXIN.
- тежко сърдечно или съдово заболяване
Необходимо е редовно контролиране на кръвното си налягане, особено при започване на лечението. Това е необходимо за да се избегне ортостатична хипотония (спад в кръвното налягане при изправяне на крака).
- влошаване на състоянието
Може да почувствате, че симптомите започват по-рано от обикновено, да са по-интензивни и да се проявят и в други крайници.

Информирайте Вашия лекар, ако Вие или семейството Ви/болногледачът Ви, забележите, че развивате склонност или непреодолимо желание да се държите по необичаен за Вас начин и не можете да се устоите на импулса, подтика или изкушението да извършвате определени действия, с което може да навредите на себе си или на другите. Те се наричат нарушения в контрола на импулсите и може да включват поведение като пристрастеност към хазарт, прекомерно ядене или харчене, необичайно силно сексуално желание или обсебване от сексуални мисли и чувства. Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата или да спре лечението.

Информирайте Вашия лекар, ако Вие или Вашето семейство /болногледачът Ви , забележите/забележат че развивате мания (тревожност, еуфорично настроение или превъзбуда) или делириум (отслабване на инстинкта за самосъхранение, объркване, загуба на усещане за реалност). Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата или да спре лечението.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на MIRAPEXIN при деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и MIRAPEXIN

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарствени продукти, билкови лекарства, лечебни храни или добавки, които сте получили без рецепта.

Трябва да избягвате приема на MIRAPEXIN едновременно с антипсихотични лекарства.

Бъдете внимателни, ако приемате следните лекарства:

- циметидин (за лечение на повишена стомашна киселинност и стомашни язви)
- амантадин (което може да бъде използвано за лечение на Паркинсонова болест)
- мексилетин (за лечение на нарушен сърдечен ритъм, състояние известно като вентрикуларна аритмия)
- зидовудин (което може да бъде използвано за лечение на синдром на придобитата имунна недостатъчност (СПИН), заболяване на имунната система на човека)
- цисплатин (за лечение на различни видове рак)
- хинин (което може да бъде използвано за предотвратяване на болезнени, нощни крампи на краката и за лечение за определен вид малария, известна като малария фалципарум (злокачествена малария)
- прокаинамид (за лечение на сърдечна аритмия)

Ако приемате леводопа, препоръчително е да се намали дозата на леводопа, когато започвате лечение с MIRAPEXIN.

Бъдете внимателни, ако приемате каквито и да е лекарства, които Ви действат успокояващо (имат седативен ефект) или ако пиете алкохол. В тези случаи MIRAPEXIN може да повлияе Вашите способности за шофиране и работа с машини.

MIRAPEXIN с храни, напитки и алкохол

Трябва да бъдете предпазливи, когато пиете алкохол по време на лечението с MIRAPEXIN. MIRAPEXIN може да бъде приеман с или без храна.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали трябва да продължите да приемате MIRAPEXIN.

Ефектът на MIRAPEXIN върху нероденото дете не е известен. Поради това, не приемайте MIRAPEXIN, ако сте бременна, освен когато Вашият лекар ви е казал да го правите.

MIRAPEXIN не трябва да се приема в периода на кърмене. MIRAPEXIN може да намали количеството на отделената кърма. Също така може да премине в кърмата и да повлияе на Вашето дете. Ако е необходимо лечение с MIRAPEXIN, кърменето трябва да се спре.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

MIRAPEXIN може да предизвика халюцинации (виждане, чуване или усещане на неща, които не са там). Ако това се случи, не шофирайте или не работете с машини.

MIRAPEXIN се свързва със сънливост и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с Паркинсонова болест. Ако при Вас се появяват тези нежелани реакции, не трябва да шофирайте или да работете с машини. Трябва да информирате Вашия лекар, ако това се случи.

- Как да приемате MIRAPEXIN

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви посъветва за правилното дозиране.

MIRAPEXIN може да бъде приеман със или без храна. Поглъщайте таблетките с вода.

Паркинсонова болест

Дневната доза се разпределя по равно на три отделни приема.

Обичайната дневна доза през първата седмица е 1 таблетка MIRAPEXIN 0,088 mg три пъти дневно (еквивалентна на 0,264 mg дневно):

	1^{-ва} седмица
Брой таблетки	1 таблетка MIRAPEXIN 0,088 mg три пъти дневно
Обща дневна доза (mg)	0,264

Дозата ще бъде увеличавана на всеки 5-7 дни, както е препоръчано от Вашия лекар, докато симптоми Ви бъдат овладяни (поддържаща доза).

	2^{-ра} седмица	3^{-та} седмица
Брой таблетки	1 таблетка MIRAPEXIN 0,18 mg три пъти дневно ИЛИ 2 таблетка MIRAPEXIN 0,088 mg три пъти дневно	1 таблетка MIRAPEXIN 0,35 mg три пъти дневно ИЛИ 2 таблетка MIRAPEXIN 0,18 mg три пъти дневно
Обща дневна доза (mg)	0,54	1,1

Обичайната поддържаща доза е 1,1 mg на ден. Въпреки това, може да се налага по-нататъшно увеличаване на Вашата доза. Ако е необходимо, Вашият лекар може да увеличи дозата таблетки до максимум 3,3 mg прамипексол на ден. Също е възможна поддържаща доза по-ниска от три таблетки MIRAPEXIN 0,088 mg на ден.

	Най-ниска поддържаща доза	Най-висока поддържаща доза
Брой таблетки	1 таблетка MIRAPEXIN 0,088 mg три пъти дневно	1 таблетка MIRAPEXIN 1,1 mg три пъти дневно
Обща дневна доза (mg)	0,264	3,3

Пациенти с бъбречно увреждане

Ако имате умерено или тежко бъбречно увреждане, Вашият лекар ще Ви предпише по-ниска доза. В този случай ще трябва да приемате таблетките само един или два пъти дневно. Ако имате умерено бъбречно увреждане, обичайната начална доза е 1 таблетка MIRAPEXIN 0,088 mg два пъти дневно. При тежко бъбречно увреждане обичайната начална доза е само 1 таблетка MIRAPEXIN 0,088 mg един път дневно.

Синдром на неспокойни крака

Дозата се приема обикновено един път дневно, вечер, 2-3 часа преди лягане.

Обичайната дневна доза през първата седмица е 1 таблетка MIRAPEXIN 0,088 mg един път дневно (еквивалентна на 0,088 mg дневно):

	1^{-ва} седмица
Брой таблетки	1 таблетка MIRAPEXIN 0,088 mg пъти
Обща дневна доза (mg)	0,088

Дозата ще бъде увеличавана на всеки 4-7 дни, както е препоръчано от Вашия лекар, докато симптоми Ви бъдат овладяни (поддържаща доза).

	2 ^{-ра} седмица	3 ^{-та} седмица	4 ^{-та} седмица
Брой таблетки	1 таблетка MIRAPEXIN 0,18 mg ИЛИ 2 таблетки MIRAPEXIN 0,088 mg	1 таблетка MIRAPEXIN 0,35 mg ИЛИ 2 таблетки MIRAPEXIN 0,18 mg ИЛИ 4 таблетки MIRAPEXIN 0,088 mg	1 таблетка MIRAPEXIN 0,35 mg и 1 таблетка MIRAPEXIN 0,18 mg ИЛИ 3 таблетки MIRAPEXIN 0,18 mg ИЛИ 6 таблетки MIRAPEXIN 0,088 mg
Обща дневна доза (mg)	0,18	0,35	0,54

Дневната доза не трябва да надвишава 6 таблетки MIRAPEXIN 0,088 mg или доза от 0,54 mg (0,75 mg прамипексол под формата на сол).

Ако спрете приема на таблетки за повече от няколко дни и искате да възобновите лечението, трябва да започнете отново с най-ниската доза. След това отново можете да увеличите дозата, както сте го направили първия път. Косултирайте се с Вашия лекар.

Вашият лекар ще преразгледа лечението Ви след 3 месеца и ще реши дали да продължи лечението или не.

Пациенти с бъбречно увреждане

Ако имате тежко бъбречно увреждане, лечението с MIRAPEXIN може да не бъде подходящо за Вас.

Ако сте приели повече от необходимата доза MIRAPEXIN

Ако случайно приемете твърде много таблетки

- трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар или да отидете до най-близкия център за спешна помощ, за да потърсите съвет.
- могат да се появят гадене, безпокойство или някоя от нежеланите реакции, които са описани в точка 4 (*Възможни нежелани реакции*).

Ако сте пропуснали да приемете MIRAPEXIN

Не се тревожете. Само пропуснете тази доза напълно и приемете следващата си доза в обичайното време. Не се опитвайте да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на MIRAPEXIN

Не спирайте приема на MIRAPEXIN, без първо да се консултирате с Вашия лекар. Ако трябва да спрете приема на това лекарство, Вашият лекар ще намали дозата постепенно. Това понижава риска от влошаване на симптомите.

Ако имате Паркинсонова болест, не трябва внезапно да спирате лечението с MIRAPEXIN. Внезапното спиране може да е причина да развиете състояние, наречено невролептичен малигнен синдром, което може да представлява значителен риск за здравето. Симптомите включват:

- акинезия (загуба на мускулна подвижност)
- сковани мускули
- треска
- нестабилно кръвно налягане

- тахикардия (ускорена сърдечна честота)
- състояние на объркване
- понижено ниво на съзнание (кома)

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Оценката на тези нежелани реакции е базирана на следните честотни категории:

Много чести:	могат да засегнат повече от 1 на 10 души
Чести:	могат да засегнат до 1 на 10 души
Нечести:	могат да засегнат до 1 на 1 00 души
Редки:	могат да засегнат до 1 на 1 000 души
Много редки:	могат да засегнат до 1 на 10 000 души

Ако страдате от Паркинсонова болест, при Вас може да се появят следните нежелани реакции:

Много чести:

- дискинезия (необичайни, неволеви движения на крайниците)
- сънливост
- замаяност
- гадене

Чести:

- порив за необичайно поведение
- халюцинации (виждане, чуване или усещане на неща, които не са там)
- състояние на объркване
- умора
- безсъние (инсомния)
- задръжка на течности, обикновено в долните крайници (периферен оток)
- главоболие
- хипотония (ниско кръвно налягане)
- патологични сънища
- запек
- зрително нарушение
- повръщане
- загуба на тегло, включително понижен апетит

Нечести:

- параноя (напр. прекомерен страх за собственото здраве)
- налудност
- прекалена сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване
- амнезия (нарушение на паметта)
- хиперкинезия (учестени движения и неспособност за установяване в покой)
- покачване на теглото
- алергични реакции (напр. обрив, сърбеж, реакции на свръчувствителност)
- прилошаване

- сърдечна недостатъчност (сърдечни проблеми, които може да предизвикат учестено дишане или подуване на глезените)*
- нарушена секреция на антидиуретичен хормон *
- безпокойство
- диспнея (затруднено дишане)
- хълцане
- пневмония (инфекция на белите дробове)
- неспособност за устояване на импулса, подтика или изкушението да се извършват определени действия, които може да навредят на Вас или на другите и може да включват:
 - силен импулс за прекомерен хазарт, независимо от значителните последствия за Вас или семейството Ви.
 - променен или повишен сексуален интерес и поведение, което е от съществено значение за Вас или другите, например повишено сексуално желание.
 - неконтролируемо прекомерно пазаруване или харчене
 - преяждане (изяждане на големи количества храна за кратък период от време) или компулсивно преяждане (изяждане на повече храна от обикновено или повече отколкото е необходимо за да задоволите глада си)*
- делириум (отслабване на инстинкта за самосъхранение, обърканост, загуба на усещане за реалност)

Редки:

- мания (тревожност, чувство на въодушевление или превъзбуда)

Информирайте Вашия лекар, ако усетите някое от тези състояния; той ще обсъди начини за овладяване или намаляване на симптомите

За нежеланите реакции, означени с * прецизно определяне на честотата е невъзможно, тъй като тези нежелани реакции не са наблюдавани по време на клиничните проучвания на 2 762 пациенти лекувани с прамипексол. Групата на честотата вероятно не е повече от „нечести“.

Ако страдате от Синдром на неспокойни крака, може да получите следните нежелани реакции:

Много чести:

- гадене (повдигане)

Чести:

- промени в съня, като безсъние (инсомния) и сънливост
- уморяемост (умора)
- главоболие
- ярки сънища
- ярки сънища
- запек
- замаяност
- повръщане

Нечести:

- порив за необичайно поведение*
- сърдечна недостатъчност (сърдечни проблеми, които може да предизвикат учестено дишане или подуване на глезените)*
- нарушена секреция на антидиуретичен хормон *
- дискинезия (например неестествени, неволеви движения на крайниците)
- хиперкинезия (учестени движения и неспособност за установяване в покой)*
- параноя (например прекомерен страх за собственото здраве)*

- налудничавост*
- амнезия (нарушение на паметта)*
- халюцинации (виждане, чуване или усещане на неща, които реално не съществуват)
- обърканост
- прекалена сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване
- покачване на теглото
- хипотония (ниско кръвно налягане)
- задръжка на течности, обикновено в долните крайници (периферен оток)
- алергични реакции (например обрив, сърбеж, реакции на свръчувствителност)
- прилошаване
- безпокойство
- зрително нарушение
- загуба на тегло, включително понижен апетит
- диспнея (затруднено дишане)
- хълцане
- пневмония (инфекция на белите дробове)*
- неспособност за устояване на импулса, подтика или изкушението да се извършват определени действия, които може да навредят на Вас или на другите и може да включват:
 - силен импулс за прекомерен хазарт, независимо от значителните последствия за Вас или семейството Ви.*
 - променен или повишен сексуален интерес и поведение, което е от съществено значение за Вас или другите, например повишено сексуално желание.*
 - неконтролируемо прекомерно пазаруване или харчене*
 - преяждане (изяждане на големи количества храна за кратък период от време) или компулсивно преяждане (изяждане на повече храна от обикновено или повече отколкото е необходимо за да задоволите глада си)*
- мания (тревожност, чувство на въодушевление или превъзбуда)*
- делириум (отслабване на инстинкта за самосъхранение, обърканост, загуба на усещане за реалност)*

Информирайте Вашия лекар, ако усетите някое от тези състояния; той ще обсъди начини за овладяване или намаляване на симптомите

За нежеланите реакции, означени с * прецизно определяне на честотата е невъзможно, тъй като тези нежелани реакции не са наблюдавани по време на клиничните проучвания на 1 395 пациенти лекувани с прамипексол. Групата на честотата вероятно не е повече от „нечести“.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани лекарствени реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате MIRAPEXIN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхраняват над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазят таблетките от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа MIRAPEXIN

Активната съставка е прамипексол.

Всяка таблетка съдържа 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg, 0,7 mg или 1,1 mg прамипексол под формата на 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg или 1,5 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, съответно.

Другите съставки са: манитол, царевично нишесте, колоиден, безводен силициев диоксид, повидон К 25 и магнезиев стеарат.

Как изглежда MIRAPEXIN и какво съдържа опаковката

MIRAPEXIN 0,088 mg таблетки са бели, с кръгла форма, плоски без делителна черта.

MIRAPEXIN 0,18 mg таблетки и MIRAPEXIN 0,35 mg таблетки са бели, с елипсовидна форма, и плоски. Таблетките имат делителна черта от двете страни и могат да бъдат разделяни на две равни половини.

MIRAPEXIN 0,7 mg таблетки и MIRAPEXIN 1,1 mg таблетки са бели, с кръгла форма и гладки. Таблетките имат делителна черта от двете страни и могат да бъдат разделяни на две равни половини.

Всички таблетки имат гравирани символ на компанията Boehringer Ingelheim от едната страна и код P6, P7, P8, P9, или P11 от другата страна, представляващ количеството на активното вещество в таблетките, съответно 0.088 mg, 0.18 mg, 0.35 mg, 0.7 mg и 1.1 mg.

Всички концентрации на MIRAPEXIN се предлагат в алуминиеви блистерни ленти от 10 таблетки в лентата, поставени в картонени кутии, съдържаща 3 или 10 блистерни ленти (30 или 100 таблетки).

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Производител

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

BIOOTHERAX biochemisch-pharmazeutische
Gesellschaft mbH
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle Tel: +371 67 240 011

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

MIRAPEXIN 0,26 mg таблетки с удължено освобождаване
MIRAPEXIN 0,52 mg таблетки с удължено освобождаване
MIRAPEXIN 1,05 mg таблетки с удължено освобождаване
MIRAPEXIN 1,57 mg таблетки с удължено освобождаване
MIRAPEXIN 2,1 mg таблетки с удължено освобождаване
MIRAPEXIN 2,62 mg таблетки с удължено освобождаване
MIRAPEXIN 3,15 mg таблетки с удължено освобождаване
Pramipexole (Прамипексол)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява MIRAPEXIN и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете MIRAPEXIN
3. Как да приемате MIRAPEXIN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MIRAPEXIN
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява MIRAPEXIN и за какво се използва

MIRAPEXIN съдържа активното вещество прамипексол и се отнася към група лекарства, наречени допаминови агонисти, които стимулират допаминовите рецептори в мозъка. Стимулирането на допаминовите рецептори предизвиква нервни импулси в мозъка, което спомага за контролиране на движенията на тялото.

MIRAPEXIN се използва за лечение на симптомите на първична Паркинсонова болест при възрастни. Може да се използва самостоятелно или в комбинация с леводопа (друго лекарство за лечение на Паркинсонова болест).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете MIRAPEXIN

Не приемайте MIRAPEXIN

- ако сте алергични към прамипексол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете MIRAPEXIN Информирайте Вашия лекар, ако имате (имали сте) или развиете някакви медицински състояния или симптоми, особено следните:

- бъбречно заболяване
- халюцинации (виждане, чуване или усещане на неща, които не са там). Повечето халюцинации са зрителни.

- дискинезия (например необичайни, неволеви движения на крайниците)
Ако имате напреднала Паркинсонова болест и приемате също леводопа е възможна появата на дискинезия по време на повишаване на дозата на MIRAPEXIN.
- сънливост и епизоди на внезапно заспиване
- психози (например сравними със симптомите при шизофрения)
- зрителни нарушения
Трябва редовно да правите очни прегледи в периода на лечение с MIRAPEXIN.
- тежко сърдечно или съдово заболяване
Необходимо е редовно контролиране на кръвното си налягане, особено при започване на лечението. Това е необходимо за да се избегне ортостатична хипотония (спад в кръвното налягане при изправяне на крака).

Информирайте Вашия лекар, ако Вие или семейството Ви/болногледачът Ви, забележите, че развивате склонност или непреодолимо желание да се държите по необичаен за Вас начин и не можете да се устоите на импулса, подтика или изкушението да извършвате определени действия, с което може да навредите на себе си или на другите. Те се наричат нарушения в контрола на импулсите и може да включват поведение като пристрастеност към хазарт, прекомерно ядене или харчене, необичайно силно сексуално желание или обсебване от сексуални мисли и чувства. Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата или да спре лечението.

Информирайте Вашия лекар, ако Вие или Вашето семейство /болногледачът Ви , забележите/забележат че развивате мания (тревожност, еуфорично настроение или превъзбуда) или делириум (отслабване на инстинкта за самосъхранение, объркване, загуба на усещане за реалност). Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата или да спре лечението.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на MIRAPEXIN при деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и MIRAPEXIN

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарствени продукти, билкови лекарства, лечебни храни или добавки, които сте получили без рецепта.

Трябва да избягвате приема на MIRAPEXIN едновременно с антипсихотични лекарства.

Бъдете внимателни, ако приемате следните лекарства:

- циметидин (за лечение на повишена стомашна киселинност и стомашни язви)
- амантадин (което може да бъде използвано за лечение на Паркинсонова болест)
- мексилетин (за лечение на нарушен сърдечен ритъм, състояние известно като вентрикуларна аритмия)
- зидовудин (което може да бъде използвано за лечение на синдром на придобитата имунна недостатъчност (СПИН), заболяване на имунната система на човека)
- цисплатин (за лечение на различни видове рак)
- хинин (което може да бъде използвано за предотвратяване на болезнени, нощни крампи на краката и за лечение за определен вид малария, известна като малария фалципарум (злокачествена малария)
- прокаинамид (за лечение на сърдечна аритмия)

Ако приемате леводопа, препоръчително е да се намали дозата на леводопа, когато започвате лечение с MIRAPEXIN.

Бъдете внимателни, ако приемате каквито и да е лекарства, които Ви действат успокояващо (имат седативен ефект) или ако пиете алкохол. В тези случаи MIRAPEXIN може да повлияе Вашите способности за шофиране и работа с машини.

MIRAPEXIN с храни, напитки и алкохол

Трябва да бъдете предпазливи, когато пиете алкохол по време на лечението с MIRAPEXIN. MIRAPEXIN може да бъде приеман с или без храна.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали трябва да продължите да приемате MIRAPEXIN.

Ефектът на MIRAPEXIN върху нероденото дете не е известен. Поради това, не приемайте MIRAPEXIN, ако сте бременна, освен когато Вашият лекар ви е казал да го правите.

MIRAPEXIN не трябва да се приема в периода на кърмене. MIRAPEXIN може да намали количеството на отделената кърма. Също така може да премине в кърмата и да повлияе на Вашето дете. Ако е необходимо лечение с MIRAPEXIN, кърменето трябва да се спре.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

MIRAPEXIN може да предизвика халюцинации (виждане, чуване или усещане на неща, които не са там). Ако това се случи, не шофирайте или не работете с машини.

MIRAPEXIN се свързва със сънливост и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с Паркинсонова болест. Ако при Вас се появяват тези нежелани реакции, не трябва да шофирайте или да работете с машини. Трябва да информирате Вашия лекар, ако това се случи.

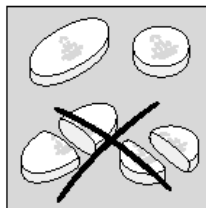
3. Как да приемате MIRAPEXIN

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви посъветва за правилното дозиране.

Приемайте MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване само веднъж дневно и всеки ден приблизително по едно и също време.

MIRAPEXIN може да бъде приеман със или без храна. Погълтайте таблетките цели с вода.

Таблетките с удължено освобождаване не трябва да се дъвчат, делят на части или разтрошават. Ако го направите, Вие може да приемете по-голяма доза, тъй като лекарството може да се освободи във Вашето тяло твърде бързо.



Обичайната дневна доза през първата седмица е 0,26 mg прамипексол. Дозата ще бъде увеличавана на всеки 5-7 дни, както е препоръчано от Вашия лекар, докато симптоми Ви бъдат овладяни (поддържаща доза).

Схема на дозиране на MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване чрез повишаване на дозите		
Седмица	Дневна доза (mg)	Брой таблетки
1	0,26	Една таблетка с удължено освобождаване MIRAPEXIN 0,26 mg
2	0,52	Една таблетка с удължено освобождаване MIRAPEXIN 0,52 mg ИЛИ Две таблетки с удължено освобождаване MIRAPEXIN 0,26 mg.
3	1,05	Една таблетка с удължено освобождаване MIRAPEXIN 1,05 mg ИЛИ Две таблетки с удължено освобождаване MIRAPEXIN 0,52 mg ИЛИ Четири таблетки с удължено освобождаване MIRAPEXIN 0,26 mg..

Обичайната поддържаща доза е 1,05 mg на ден. Въпреки това, може да се налага по-нататъшно увеличаване на Вашата доза. Ако е необходимо, Вашият лекар може да увеличи дозата таблетки до максимум 3,15 mg прамипексол на ден. Също е възможна поддържаща доза по-ниска от една таблетка с удължено освобождаване MIRAPEXIN 0,26 mg на ден.

Пациенти с бъбречно увреждане

Ако имате увреждане на бъбреците, Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате обичайната начална доза от 0,26 mg таблетки с удължено освобождаване през ден през първата седмица. След това Вашият лекар може да увеличи честотата на прием на дозата до една таблетка с удължено освобождаване от 0,26 mg всеки ден. Ако е необходимо допълнително повишаване на дозата, Вашият лекар може да я коригира с 0,26 mg прамипексол.

Ако имате сериозни бъбречни проблеми, може да е необходимо Вашият лекар да Ви пренасочи към друго лекарство, съдържащо прамипексол. Ако по време на лечението, Вашите бъбречни проблеми се влошат, Вие трябва да се свържете с Вашия лекар, колкото е възможно по-скоро.

Ако преминавате от лечение с MIRAPEXIN (с незабавно освобождаване) таблетки

Вашият лекар ще определи дозата MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на базата на дозата MIRAPEXIN (с незабавно освобождаване) таблетки, която приемате. Приемете MIRAPEXIN (с незабавно освобождаване) таблетки, както обикновено, преди деня на промяната на лечението. След това приемете MIRAPEXIN таблетки с удължено освобождаване на следващата сутрин и не приемайте повече MIRAPEXIN (с незабавно освобождаване) таблетки.

Ако сте приели повече от необходимата доза MIRAPEXIN

Ако случайно приемете твърде много таблетки

- трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар или да отидете до най-близкия център за спешна помощ, за да потърсите съвет.
- могат да се появят гадене, безпокойство или някоя от нежеланите реакции, които са описани в точка 4 (*Възможни нежелани реакции*).

Ако сте пропуснали да приемете MIRAPEXIN

Ако сте пропуснали да приемете доза MIRAPEXIN, но си спомнете в рамките до 12 часа от обичайното време за прием, вземете таблетката си незабавно и приемете следващата в обичайното време. Ако сте забравили и са изминали повече от 24 часа, само приемете следващата единична доза в обичайното време.

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка..

Ако сте спрели приема на MIRAPEXIN

Не спирайте приема на MIRAPEXIN, без първо да се консултирате с Вашия лекар. Ако трябва да спрете приема на това лекарство, Вашият лекар ще намали дозата постепенно. Това понижава риска от влошаване на симптомите.

Ако имате Паркинсонова болест, не трябва внезапно да спирате лечението с MIRAPEXIN. Внезапното спиране може да е причина да развиете състояние, наречено невролептичен малигнен синдром, което може да представлява значителен риск за здравето. Симптомите включват:

- акинезия (загуба на мускулна подвижност)
- сковани мускули
- треска
- нестабилно кръвно налягане
- тахикардия (ускорена сърдечна честота)
- състояние на объркване
- понижено ниво на съзнание (кома)

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Оценката на тези нежелани реакции е базирана на следните честотни категории:

Много чести:	могат да засегнат повече от 1 на 10 души
Чести:	могат да засегнат до 1 на 10 души
Нечести:	могат да засегнат до 1 на 100 души
Редки:	могат да засегнат до 1 на 1 000 души
Много редки:	могат да засегнат до 1 на 10 000 души

При Вас може да се появят следните нежелани реакции:

Много чести:

- дискинезия (необичайни, неволеви движения на крайниците)
- сънливост
- замаяност
- гадене

Чести:

- порив за необичайно поведение
- халюцинации (виждане, чуване или усещане на неща, които не са там)
- състояние на объркване
- умора
- безсъние (инсомния)
- задръжка на течности, обикновено в долните крайници (периферен оток)
- главоболие
- хипотония (ниско кръвно налягане)
- патологични сънища
- запек
- зрително нарушение
- повръщане

- загуба на тегло, включително понижен апетит

Нечести:

- параноя (напр. прекомерен страх за собственото здраве)
- налудничавост
- прекалена сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване
- амнезия (нарушение на паметта)
- хиперкинезия (учестени движения и неспособност за установяване в покой)
- покачване на теглото
- алергични реакции (напр. обрив, сърбеж, реакции на свръчувствителност)
- прилошаване
- сърдечна недостатъчност (сърдечни проблеми, които може да предизвикат учестено дишане или подуване на глезените)*
- нарушена секреция на антидиуретичен хормон*
- безпокойство
- диспнея (затруднено дишане)
- хълцане
- пневмония (инфекция на белите дробове)
- неспособност за устояване на импулса, подтика или изкушението да се извършват определени действия, които може да навредят на Вас или на другите и може да включват:
 - силен импулс за прекомерен хазарт, независимо от значителните последици за Вас или семейството Ви.
 - променен или повишен сексуален интерес и поведение, което е от съществено значение за Вас или другите, например повишено сексуално желание.
 - неконтролируемо прекомерно пазаруване или харчене
 - преяждане (изяждане на големи количества храна за кратък период от време) или компулсивно преяждане (изяждане на повече храна от обикновено или повече отколкото е необходимо за да задоволите глада си)*
- делириум (отслабване на инстинкта за самосъхранение, обърканост, загуба на усещане за реалност)

Редки:

- мания (тревожност, чувство на въодушевление или превъзбуда)

Информирайте Вашия лекар, ако усетите някое от тези състояния; той ще обсъди начини за овладяване или намаляване на симптомите

За нежеланите реакции, означени с * прецизно определяне на честотата е невъзможно, тъй като тези нежелани реакции не са наблюдавани по време на клиничните проучвания на 2 762 пациенти лекувани с прамипексол. Групата на честотата вероятно не е повече от „нечести“.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани лекарствени реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате MIRAPEXIN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срока на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа MIRAPEXIN

Активната съставка е прамипексол.

Всяка таблетка съдържа 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg или 3,15 mg прамипексол под формата на 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 2,25 mg, 3 mg, 3,75 mg или 4,5 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, съответно.

Другите съставки са хипромелоза 2208, царевично нишесте, карбомер 941, колоиден, безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат.

Как изглежда MIRAPEXIN и какво съдържа опаковката

MIRAPEXIN 0,26 mg и 0,52 mg таблетки с удължено освобождаване са бели до почти бели с кръгла форма, със скосени ръбове.

MIRAPEXIN 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg и 3,15 mg таблетки с удължено освобождаване са бели до почти бели с елипсовидна форма.

Всички таблетки имат вдлъбнат, релефен код на символа на компанията Boehringer Ingelheim и кодовете P1, P2, P3, P12, P4, P13, или P5 от другата страна, показващи концентрацията на активното вещество съответно 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg и 3,15.

Всички концентрации на MIRAPEXIN се предлагат в алуминиеви блистерни ленти от 10 таблетки в лента, поставени в картонени кутии, съдържаща 1, 3 или 10 блистерни ленти (10, 30 или 100 таблетки с удължено освобождаване).

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Производител

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

BIOOTHERAX biochemisch-pharmazeutische
Gesellschaft mbH
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle Tel: +371 67 240 011

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.