

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20120074/25</u>
Разрешение № <u>1-16631-2, 02.02.2012</u>
Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pramiprexin 0,18 mg tablets
Прамипрексин 0,18 mg таблетки

Pramiprexin 0,7 mg tablets
Прамипрексин 0,7 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Прамипрексин 0,18 mg съдържа активно вещество 0,18 mg прамипексол база (pramipexole base), еквивалентен на 0,25 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (pramipexole dihydrochloride monohydrate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Всяка таблетка Прамипрексин 0,7 mg съдържа активно вещество 0,7 mg прамипексол база (pramipexole base), еквивалентен на 1 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (pramipexole dihydrochloride monohydrate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

В литературата са публикувани дози на прамипексол като негова сол. Поради тези причини в Кратката характеристика на продукта дозировките са представени за прамипексол база и сол (в скоби).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Прамипрексин 0,18 mg – бяла кръгла таблетка, маркирана от едната страна с 1 (единица), с делителна черта от другата страна, без дефекти, с диаметър $6 \pm 0,1$ mm и дебелина на таблетката $3 \pm 0,2$ mm.

Прамипрексин 0,7 mg - бяла кръгла таблетка, маркирана от едната страна с 3 (тройка), с делителна черта от другата страна, без дефекти, с диаметър $6 \pm 0,1$ mm и дебелина на таблетката $3 \pm 0,2$ mm.

Таблетките могат да бъдат разделени на равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на признаци и симптоми на идиопатична болест на *Parkinson* самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато терапевтичният ефект на леводопа намалява или става непостоянен и се появяват флукуации в терапевтичния ефект (флукуации при изчерпване на дозата или "on off" флукуации).

- Симптоматично лечение на умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойни крака в дози 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 3 отделни приема.

Начално лечение:



Лечението започва с дневна доза 0,264 mg база (0,375 mg сол), разделени на 3 равномерни приема. Дозата се повишава постепенно на всеки 5-7 дни. Ако при пациента не се установят непоносими нежелани реакции, дозата следва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

Схема на дозиране на Прамипрексин чрез повишаване на дозите.

Седмица	Дозировка (mg база)	Обща дневна доза (mg база)	Дозировка (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 0,125	0,75
3.	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,5

При необходимост от по-нататъшно повишаване на дневната доза, тя трябва 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), разделени на 3 равномерни приема.

Трябва да се отбележи, че случаите на сънливост се увеличават при дози, по-високи от 1,5 mg/ден (вж. точка 4.8).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната дневна доза 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). В 3 основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,1 mg база (1,5 mg сол).

В клинични проучвания е установен терапевтичен ефект при дневна доза 1,1 mg база (1,5 mg сол) при 5% от пациентите. При пациенти в напреднал стадий на Паркинсонова болест, при които се налага намаляване дозата на леводопа, са необходими по-високи дози от 1,1 mg база (1,5 mg сол) дневно. По време на повишаване на дозировките и при поддържащо лечение с прамипексол се препоръчва понижаване на дозите на леводопа в съответствие с терапевтичните отговори на отделните пациенти.

Прекратяване на лечението:

Внезапното спиране на лечението с допаминергичните агенти може да доведе до развитие на малигнен невролептичен синдром. Поради тези причини, спирането на лечението трябва да се извършва чрез постепенно намаляване на дневните дозировки с 0,54 mg база (0,75 mg сол) до достигане на дневната доза 0,54 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,264 mg база (0,375 mg сол) всеки ден (вж. точка 4.4).

Дозиране при пациенти с бъбречни увреждания

Прамипексол се екскретира основно през бъбреците и елиминирането му зависи от функционалното им състояние. В началото на лечението на такива пациенти се препоръчва следната схема на дозиране:

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min е необходимо понижаване на дневната доза.

При пациенти с креатининов клирънс между 20-50 ml/min дневната доза трябва да се разпредели на 2 приема. Лечението трябва да започне с доза 0,088 mg база (0,125 mg сол) 2 пъти дневно (0,176 mg база/0,25 mg сол дневно).

При пациенти с креатининов клирънс под 20 ml/min лекарственият продукт трябва да се прилага еднократно дневно в начална доза 0,088 mg база (0,125 mg сол). При влошаване на бъбречната функция по време на поддържащото лечение дневната доза трябва се понижава със съответния процент на намаляване на бъбречния клирънс. Така например, при понижаване на креатининовия клирънс с 30%, дневната доза на прамипексол се понижава с 30%.

Дневната доза може да се раздели на 2 приема при креатининов клирънс от 20 до 50 ml/min и да се приема еднократно при стойности на креатининовия клирънс под 20 ml/min.

Дозиране при пациенти с нарушения на чернодробната функция



Прамипексол се екскретира основно през бъбреците, поради което не е необходимо да се коригира дозировката му при пациенти с чернодробни нарушения.
Не е изследвана фармакокинетиката на лекарствения продукт при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на лекарствения продукт при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефективност при тях. Няма практическо приложение.

Синдром на неспокойни крака

Дозата трябва да се приема еднократно (на един прием) дневно, най-добре вечер, 2-3 часа преди лягане.

През първата седмица обичайната дневна доза е 0,088 mg база (0,125 mg сол) еднократно. На всеки 4-7 дни дозата може да бъде увеличавана до овладяване на симптомите на заболяването и достигане на максимална поддържаща дневна доза от 0,54 mg база (0,75 mg сол).

През втората седмица обичайната дневна доза е 0,18 mg еднократно.

През третата седмица обичайната дневна доза е 0,35 mg еднократно.

През четвъртата седмица обичайната дневна доза е 0,54 mg еднократно.

Дневната доза не трябва да превишава 0,54 mg база (0,75 mg сол).

Продължителното лечение с прамипексол на Синдрома на неспокойни крака не е достатъчно проучено, поради което след 3-месечно лечение с лекарствения продукт е необходимо да се направи преоценка на продължаването му.

При спиране на приема на лекарствения продукт за повече от няколко дни, възобновяване на лечението трябва да започне отново с най-ниската доза.

Пациенти с бъбречни увреждания

Елиминирането на прамипексол зависи от функционалното състояние на бъбреците.

При пациенти с креатининов клирънс над 20 ml/min е необходимо понижаване на дневната доза.

Употребата на прамипексол не е проучена при пациенти на хемодиализа или пациенти с тежки бъбречни увреждания.

Дозиране при пациенти с нарушения на чернодробната функция

Не е необходимо да се коригира дозировката му при пациенти с чернодробни нарушения, тъй като прамипексол се екскретира основно през бъбреците.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на лекарствения продукт при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефективност при тях.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат с вода по време на хранене или 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

- При пациенти с бъбречни нарушения е необходимо коригиране на дневните дози и интервалите на дозиране (вж. точка 4.2).
- При лечение с агонисти на допамина и леводопа могат да се наблюдават като нежелани реакции халюцинации. По време на лечение с прамипексол е необходимо пациентите да бъдат предупреждавани за евентуална поява на халюцинации (предимно зрителни).



- При пациенти с напреднала болест на Паркинсон на комбинирано лечение с леводопа е възможно да се появят дискинезии при първоначалното повишаване на дозата. При появата им е необходимо да се намали дозата на леводопа.
 - Приемът на прамипексол се свързва с появата на сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Паркинсон.
 - В редки случаи може да настъпи внезапно заспиване през деня, без да осъзнава това пациентът или без предупредителни признаци. Поради това пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от поява на подобни състояния и да бъдат посъветвани за особено внимание при шофиране или работа с машини по време на лечението с лекарствения продукт. В отделни случаи е възможно намаляване на дозата или прекратяване на терапията.
 - При едновременна употреба на седативни лекарства или алкохол с прамипексол е възможно потенциране на потискащия им ефект, поради което пациентите трябва да бъдат посъветвани за възможни неблагоприятни ефекти в тези случаи (вж. точки 4.7 и 4.8).
 - Нарушения в контрола на импулсите и натрапчиво поведение: патологична склонност към хазарт, повишено либидо и хиперсексуалност се съобщават при пациенти, лекувани с допаминови агонисти за болестта на Паркинсон, включително прамипексол. Затова пациентите и грижещите се за тях трябва да бъдат наясно с факта, че могат да настъпят и други поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите и натрапчивост като: склонност към преяждане и натрапчиво пазаруване. При необходимост може да се обсъди възможността за намаляване на дозата/постепенно спиране.
 - Пациенти с психични нарушения трябва да се лекуват с агонисти на допамина само в случаи, когато очакваната полза превишава потенциалния риск от приложението им.
 - Едновременното приложение на антипсихотични лекарства и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.5).
 - По време на лечение с прамипексол се препоръчва периодичен контрол на зрението, а също и при поява на зрителни нарушения.
 - С особено внимание прамипексол трябва да се прилага при пациенти с тежки сърдечно-съдови заболявания. Както и при други агонисти на допамина се препоръчва мониториране на артериалното налягане поради риск от ортостатична хипотония, особено в началото на лечението.
 - При внезапно спиране на лечението са съобщавани случаи на невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.2).
 - В литературата има данни, които показват, че лечението на Синдром на неспокойни крака с допаминови агонисти може да доведе до влошаване на състоянието. Влошаването се свързва с по-ранното начало на симптоматиката вечер (или дори след обяд), нарастване на симптомите и разпространето им до включване на други крайници. Влошаването на Синдрома на неспокойни крака е специално изследвано в контролирани клинични изпитвания в продължение на 26 седмици. Влошаването се наблюдава при 11,8% от пациентите в групата с прамипексол (N = 152) и 9,4% от пациентите в плацебо групата (N = 149). *Kaplan-Meier* анализ на времето до влошаването не показва значителна разлика между групите на прамипексол и плацебо.
- Контролираните проучвания с прамипексол при пациенти със Синдром на неспокойни крака са общо взето с недостатъчна продължителност, за да могат адекватно да установят феномена на влошаване. Честотата на влошаване след продължителна употреба на прамипексол и съответно, овладяване на тези случаи, не са оценявани в контролирани клинични проучвания.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- Прамипексол се свързва в незначителна степен с плазмените протеини (< 20%) и в незначителна степен се метаболизира при хора. Поради тези причини не се очакват лекарствени взаимодействия на ниво свързване с плазмени протеини или лекарствен метаболизъм.
- Антихолинергичните средства се подлагат на значителна биотрансформация, поради което възможността за взаимодействието им с прамипексол е ограничена, но няма достатъчно проучвания в това отношение.
- Не са установени фармакокинетични лекарствени взаимодействия на прамипексол със селегилин и леводопа.



- Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол приблизително с 34%, вероятно чрез инхибиране на катионната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради тези причини лекарства, които са инхибитори на този активен механизъм на екскреция през бъбреците или които се екскретират чрез него (например циметидин и амантадин), могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което да се понижи клирънса на единия или и на двата лекарствени продукта. Необходимо е да се има предвид необходимостта от понижаване на дозата на прамипексол при едновременната му употреба с такива лекарства.
- При едновременно лечение с прамипексол и леводопа се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозировката на друго антипаркинсоново лекарство при повишаване на дозата на прамипексол.
- При едновременна употреба на седативни лекарства или алкохол с прамипексол е възможно потенциране на потискащия им ефект, поради което пациентите трябва да бъдат посъветвани за възможни неблагоприятни ефекти в тези случаи.
- Необходимо е да се избягва едновременния прием на прамипексол и антипсихотични лекарства (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Ефектите на прамипексол не са проучени по време на бременност и кърмене при хора.

Бременност

В експериментални проучвания върху плъхове и зайци прамипексол не е показал данни за тератогенност, но са били наблюдавани ембриотоксични ефекти при приложението му в дози, токсични за майката (вж. точка 5.3). Не трябва да се прилага при бременни жени, освен в случаите, когато потенциалната полза от лечението превишава потенциалния риск за плода.

Кърмене

По време на лечението с прамипексол може да се наблюдава потискане на секрецията на пролактин и спиране на лактацията. Не са провеждани клинични проучвания за екскрецията на прамипексол в кърмата. Тъй като липсват данни за екскрецията му в кърмата при хора, лекарственият продукт не трябва да се назначава на кърмещи жени. При необходимост от лечение с него е необходимо да се преустанови кърменето.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта върху фертилитета при човека. При проучвания върху животни прамипексол се отрази на цикъла на разгонване и понижаване на фертилитета при женските, както се очаква за допаминов агонист. Въпреки това, тези проучвания не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на мъжката плодовитост.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Прамипексин може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Наблюдаваните нежелани реакции са разпределени по честота в съответствие с указанията в MedDRA по следния начин: много чести ($\geq 10\%$); чести ($\geq 1\% - < 10\%$); нечести ($\geq 0,1\% - < 1\%$); редки ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$); много редки ($< 0,01\%$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Следните нежелани реакции са възможни при употреба на прамипексол: патологични сънливост, объркване, запек, налудност, замаяност, дискинезии, умора, халюцинации, главоболие, хиперкинезия, хипотония, прекомерно ядене (склонност към преяждане, хиперфагия),



безсъние, нарушения в либидото, гадене, периферен оток, параноя, патологична склонност към хазарт, повишена сексуалност и друго абнормно поведение, сънливост, повишаване на теллото, епизоди на внезапно заспиване, сърбеж, обрив и други реакции на свръхчувствителност. Следните нежелани реакции се очакват при използването на прамипексол: патологични сънища, амнезия, поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите и силен натиск, като склонност към преяждане, пазаруване, компулсивна хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт, сърдечна недостатъчност, объркване, запек, заблуда, виене на свят, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, безсъние, нарушения на либидото, гадене, параноя, периферен оток, пневмония, сърбеж, обрив и други прояви на свръхчувствителност, безпокойство, сънливост, епизоди на внезапно заспиване, синкоп, зрителни увреждания, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота, повръщане, намаляване на телесното тегло, включително намален апетит, увеличаване на теллото.

Въз основа на анализи на сборни плацебо контролирани проучвания, в които са участвували 1923 пациенти на лечение с прамипексол (Mirapexin) и 1354 пациенти на плацебо, нежелани реакции са съобщавани често и в двете групи – 63% от пациентите на Mirapexin и 52% от пациентите на плацебо съобщават поне една нежелана реакция.

Болшинството от честите нежелани лекарствени реакции са леки до средно тежки, като обикновено започват в началото на терапията и имат тенденцията да изчезват, дори когато терапията продължава.

Болест на Паркинсон

Най-често ($\geq 5\%$) съобщавани нежелани реакции по време на лечението с прамипексол на пациенти с болестта на Паркинсон са гадене, дискинезия, хипотензия, замаяност, сомнолентност, инсомния, констипация, халюцинации, главоболие и чувство на умора. Случаите на сънливост се увеличават с повишаване на дневната доза над 1,5 mg прамипексол сол дневно (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.

Психични нарушения:

Чести – патологични сънища, обърканост, халюцинации, инсомния; нарушения в контрола на импулсите и натрапчиво поведение, объркване, халюцинации, инсомния (безсъние);

Нечести – склонност към преяждане, импулсивно-маниакално пазаруване, заблуда, хиперфагия, хиперсексуалност, разстройство на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство.

Нарушения на нервната система:

Много чести – замаяност, дискинезия, сънливост;

Чести – главоболие;

Нечести – амнезия, хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване, синкоп.

Нарушения на очите:

Чести – зрителни увреждания, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота.

Сърдечни нарушения:

Нечести – сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения:

Чести – хипотензия.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести – диспнея, хълцане.

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести – гадене;

Чести – констипация.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести – реакции на свръхчувствителност, пруритус, обрив.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:



Чести – умора, периферен оток.

Изследвания:

Чести – намаляване на телесното тегло, включително намален апетит;

Нечести – повишаване на теглото.

Синдром на неспокойни крака

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 прамипексол (съответно 20,8% и 10,5%), в сравнение с мъже (съответно 6,7% и 7,3%).

Психични нарушения:

Чести – патологични сънища, безсъние;

Нечести – обърканост, халюцинации, нарушение на либидото; абнормно поведение, налудност, хиперсексуалност, прекомерно ядене, параноя, патологична склонност към хазарт.

Нарушения на нервната система:

Чести – замаяност, главоболие, сънливост;

Нечести – амнезия, дискинезия, хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване, синкоп.

Нарушения на очите:

Нечести – зрителни нарушения, включително и диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота.

Сърдечни нарушения:

Нечести – сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения:

Нечести – хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести – диспнея, хълцане.

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести – гадене;

Чести – запек.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести – реакции на свръхчувствителност, сърбеж, обрив.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести – умора;

Нечести – периферен оток.

Изследвания:

Нечести – намаляване на телесното тегло, включително намален апетит, повишаване на теглото.

Прамипексол се свързва с появата на сънливост (8,6%) и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (0,1%). Вижте също точка 4.4.

При лечението с прамипексол може да се наблюдава нарушение на либидото (засилване 0,1% или потискане 0,4%).

При пациентите, лекувани с агонисти на допамина, особено във високи дози, в това число и прамипексол, се съобщава за прояви на патологична склонност към хазарта, която е обратима при спиране на лечението.

Нарушения в контрола на импулсите и натрапчиво поведение

Пациентите, лекувани с допаминови агонисти за болестта на Паркинсон, включително прамипексол в особено високи дози, са докладвани с признаци на патологична склонност към хазарт, повишено либидо и хиперсексуалност, които обикновено са обратими при намаляване на дозата или прекратяване на лечението (вж. също точка 4.4).

Сърдечна недостатъчност

В клинични проучвания и пост-маркетингов опит сърдечна недостатъчност е докладвана при пациенти с прамипексол. Във фармакоепидемиологично проучване употребата на прамипексол се свързва с повишен риск от сърдечна недостатъчност, в сравнение с неизползването на прамипексол (наблюдаваното съотношение на риска 1,86; 95% CI, 1,21-2,85).



4.9 Предозиране

Няма клиничен опит за случаи на предозиране.

Симптоми:

Могат да се наблюдават следните нежелани реакции, които са фармакодинамични ефекти, характерни за допаминови агонисти, зависещи от дозата: гадене, повръщане, хиперкинезии, халюцинации, възбуда и хипотензия.

Лечение:

Специфичен антидот няма. При предозиране се провеждат общоприети мероприятия – стомашна промивка, интравенозни инфузии, мониторинг на жизненоважни функции. При наличие на възбуда е възможно приложение на невролептици.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: агонисти на допамина, АТС код: N04BC05.

Механизъм на действие

Прамипексол е допаминов агонист, който селективно се свързва с допаминови D₂-рецептори и, по-специално, с подтип D₃-рецептори. Притежава пълна вътрешна активност (*intrinsic activity*). Прамипексол облекчава проявите на недостатъчност на двигателната активност при пациенти с болестта на Паркинсон чрез стимулиране на допаминови рецептори в стриатума.

Експериментални проучвания доказват, че прамипексол също така оказва инхибиторно действие върху синтеза, освобождаването и метаболизма на допамина.

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

При доброволци е наблюдавано дозозависимо намаление на пролактин.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинични проучвания при болест на Parkinson

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Паркинсон. Проведени са контролирани клинични проучвания, включващи 2100 пациенти в стадий на заболяване I-IV по *Hoehn* и *Yahr*. Извън тях, около 900, които са били в напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от двигателни усложнения. Ефикасността на прамипексол (*Migapexin*) при ранна и напреднала болест на Паркинсон се поддържа за период от 6 месеца в контролирани клинични проучвания. В отворени допълнителни проучвания за период от 3 години не са отбелязани признаци на понижение на ефикасността. В контролирано двойно-сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, началната терапия с прамипексол значимо отлага настъпването на двигателните усложнения и сравнено с началната терапия с леводопа редуцира тяхната поява. Това отлагане на двигателните усложнения при прамипексол следва да се балансира спрямо по-голямо 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 в групата с прамипексол. Въпреки това, не е имало значителна разлика по време на поддържащата фаза. Тези данни трябва да се имат предвид при започване на лечението с прамипексол при пациенти с болест на Паркинсон.

Клинични проучвания при Синдром на неспокойни крака

Ефикасността на прамипексол е оценена в 4 плацебо-контролирани клинични проучвания при приблизително 1 000 пациенти с умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойни крака. Ефикасността е демонстрирана в контролирани проучвания при пациенти, лекувани до седмици. Поддържането на ефекта не е достатъчно тествано.



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 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, $p < 0,0001$). Степени на отговор по CGI-I (подобрена, много подобрена) са 51,2% и 72% 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) дневно.

В плацебо-контролирано полисомнографско проучване за период от 3 седмици е установено, че прамипексол (Mirapexin) значимо намалява броя на периодичните движения на крайниците по време на покой в леглото.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорално приложение бързо и пълно се резорбира. Абсолютната бионаличност е висока от 90%. Максималните плазмени концентрации се достигат между 1-3 час. Прамипексол се характеризира с линейна кинетика. Храната не оказва влияние върху степента на резорбцията на прамипексол, но забавя нейната скорост.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително (< 20%). Обемът на разпределение е около 400 l. При плъхове са установени високи концентрации на прамипексол в мозъчните тъкани, които са били 8 пъти по-високи от плазмените.

Биотрансформация

Метаболизира се в незначителна степен при хора.

Елиминиране

До 90% от приетата доза се екскретира през бъбреците в непроменен вид, а по-малко от 2% с фекалиите. Общият клирънс на прамипексол е приблизително 500 ml/min, а бъбречният клирънс е приблизително 400 ml/min. Времето на полуелиминиране варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при хора в напреднала възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Експерименталните проучвания върху животни при многократно приложение показват повлияване от прамипексол на централната нервна система и репродуктивността при женските видове, което по всяка вероятност е свързано с изразените фармакодинамични свойства. В експериментални проучвания върху малки прасенца е установен хипотензивен ефект и ускоряване на сърдечната честота при приложението на прамипексол. Тенденция за хипотензивен ефект е наблюдавана и в опитите върху маймуни. В опити върху плъхове и зайци е показано отсъствие на тератогенно действие на прамипексол и същевременно, наличие на ембриотоксичен ефект в дози, токсични за майката. Прамипексол не притежава генотоксичен потенциал. В опити върху мъжки плъхове е наблюдавана хиперплазия на лайдигиеви клетки и поява на аденоми. Няма доказателства за подобни промени при хора. При плъхове-албиноси е установено развитие на дегенеративни промени в ретината при приложението на прамипексол в дози 2 mg/kg и по-високи. Подобни промени са били установени при пигментирани плъхове и не са наблюдавани при 2-годишно проучване за карциногенност при мишки-албиноси.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прежелатинизирано царевично нишесте



Манитол
Целулоза, микрокристална
Повидон
Талк
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, на сухо и защитено от светлина място, при температура под 30°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прамипрексин 0,18 mg таблетки

По 10 таблетки в блистер от алуминиево/алуминиево фолио. По 3 блистера в кутия, заедно с листовка.

Прамипрексин 0,7 mg таблетки

По 10 таблетки в блистер от алуминиево/алуминиево фолио. По 3 блистера в кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август, 2011

