

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pramipexole Accord 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 до почти бели, кръгли, плоски, със скосени ръбове, гравирани с надпис '11' от едната страна и без надпис от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Pramipexole Accord 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

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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord, 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 невроептичен 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord обаче не е проучено.

Педиатрична популация

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

Синдром на Tourette

Педиатрична популация

Pramipexole Accord не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години, тъй като ефикасността и безопасността при тази популация не са установени. Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord. 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 Pramipexole Accord. 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 Pramipexole Accord. 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 друг признак 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 катионната 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 Pramipexole Accord.

Комбинация с леводопа

Когато Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord.

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). Pramipexole Accord 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, Pramipexole Accord 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

Pramipexole Accord повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с Pramipexole Accord, 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 Pramipexole Accord: 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, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, 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 друг признак. 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, налудност, 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.

Друг признак, най-чести нежелани реакции

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

Таблица 2: Друг признак

Системо-органи 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, 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, налудност 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 с друго показание, 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 Pramipexole Accord (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.

Клинични проучвания при болест на Parkinson

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 двойносляпо 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 Pramipexole Accord във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информация относно употреба 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 пролактин. 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
Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден безводен
Повидон
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

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

6.5 Данни за опаковката

Pramipexole Accord 0,088 mg таблетки са опаковани в алуминий-алуминиеви (PVC) блистери

Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки.

Опаковки от 30 или 100 таблетки

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/728/001-002 (30/100 таблетки в алуминиеви-алуминиеви блистер (PVC))

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

21-July-2011

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

Pramipexole Accord 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 до почти бели, кръгли, плоски, със скосени ръбове, гравирани с надпис '1' и '2' върху едната страна, която има делителна черта и с делителна черта от другата страна.

Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Pramipexole Accord 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

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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord, 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord обаче не е проучено.

Педиатрична популация

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

Синдром на Tourette

Педиатрична популация

Pramipexole Accord не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-години, тъй като ефикасността и безопасността при тази популация не са установени. Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord. 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 Pramipexole Accord. 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 с допаминови агонисти,

включително Pramipexole Accord. 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 друг признак 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 Pramipexole Accord.

Комбинация с леводопа

Когато Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord.

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). Pramipexole Accord 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, Pramipexole Accord 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

Pramipexole Accord повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с Pramipexole Accord, 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 Pramipexole Accord: 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, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, 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 теглото, включително понижен апетит, покачване на теглото.

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 друг признак. 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 ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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, налудност, 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.

Друг признак, най-чести нежелани реакции

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

Таблица 2: Друг признак

Системо-органи 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, 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, налудност 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 с друго показание, 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 Pramipexole Accord. (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

Механизъм на действие

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.

Клинични проучвания при болест на Parkinson

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 двойносляпо 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 Pramipexole Accord във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Клинична ефикасност и безопасност при Синдром на неспокойни крака

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 подобрение (Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)), Клиничното общо впечатление за подобрение (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
Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден безводен
Повидон
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Pramipexole Accord 0,18 mg таблетки са опаковани в алуминий-алуминиеви (PVC) блистери

Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки.
Опаковки от 30 или 100 таблетки

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/728/003-004 (30/100 таблетки в алуминиеви-алуминиеви блистер (PVC))

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

21-July-2011

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

Pramipexole Accord 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 до почти бели, кръгли, плоски, със скосени ръбове, гравирани с надпис '1' и '3' върху едната страна, която има делителна черта и с делителна черта от другата страна. Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Pramipexole Accord 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

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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord, 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 невроептичен 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord обаче не е проучено.

Педиатрична популация

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

Синдром на Tourette

Педиатрична популация

Pramipexole Accord не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годиши, тъй като ефикасността и безопасността при тази популация не са установени. Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord. 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 Pramipexole Accord. 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 Pramipexole Accord. 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 друг признак 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 разпростирането 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 Pramipexole Accord.

Комбинация с леводопа

Когато Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord.

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). Pramipexole Accord 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, Pramipexole Accord 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

Pramipexole Accord повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с Pramipexole Accord, 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 Pramipexole Accord: 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, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, 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 друг признак. 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 ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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-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, налудност, 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

¹Този 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.

Друг признак, най-чести нежелани реакции

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

Таблица 2: Друг признак

Системо-органи 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, налудност 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 с друго показание, 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 Pramipexole Accord. (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

Механизъм на действие

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.

Клинични проучвания при болест на Parkinson

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 двойносляпо 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 Pramipexole Accord във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба 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

Свързането 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 пролактин. 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
Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден безводен
Повидон
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

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

6.5 Данни за опаковката

Pramipexole Accord 0,35 mg таблетки са опаковани в алуминий-алуминиеви (PVC) блистери

Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки.
Опаковки от 30 или 100 таблетки

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/728/005-006 (30/100 таблетки в алуминиеви-алуминиеви блистер (PVC))

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

21-July-2011

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

Pramipexole Accord 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 до почти бели, кръгли, плоски, със скосени ръбове, гравирани с надпис ‘1’ и ‘4’ върху едната страна, която има делителна черта и с делителна черта от другата страна. Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Pramipexole Accord 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

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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord, 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord обаче не е проучено.

Педиатрична популация

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

Синдром на Tourette

Педиатрична популация

Pramipexole Accord не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годиши, тъй като ефикасността и безопасността при тази популация не са установени. Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord. 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 Pramipexole Accord. 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 Pramipexole Accord. 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 друг признак 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 катионната 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 Pramipexole Accord.

Комбинация с леводопа

Когато Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord.

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).

Pramipexole Accord 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, Pramipexole Accord 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

Pramipexole Accord повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с Pramipexole Accord, 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 Pramipexole Accord: 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, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, 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 друг признак. 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 ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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-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, налудност, 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.

Друг признак, най-чести нежелани реакции

Най-често (≥ 5%) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с друг признак, лекувани с прамипексол, са гадене, главоболие, замаяност и умора. Гадене и умора се съобщават по-често при жени, лекувани с Pramipexole Accord (съответно 20,8% и 10,5%) в сравнение с мъже (съответно 6,7% и 7,3%).

Таблица 2: Друг признак

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, налудност 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 с друго показание, 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 Pramipexole Accord. (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 фамилен 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.

Клинични проучвания при болест на Parkinson

Клинична ефикасност и безопасност при болест на Parkinson Прамипексол

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 двойносляпо 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 Pramipexole Accord във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба 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 пролактин. 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
Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден безводен
Повидон
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

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

6.5 Данни за опаковката

Pramipexole Accord 0,7 mg таблетки са опаковани в алуминий-алуминиеви (PVC) блистери

Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки.

Опаковки от 30 или 100 таблетки

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/728/007-008 (30/100 таблетки в алуминиеви-алуминиеви блистер (PVC))

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

21-July-2011

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

Pramipexole Accord 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 до почти бели, кръгли, плоски, със скосени ръбове, гравирани с надпис ‘1’ и ‘5’ върху едната страна, която има делителна черта и с делителна черта от другата страна. Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Pramipexole Accord 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 флуктуации в терапевтичния ефект (флуктуации при изчерпване на дозата или “on off” флуктуации).

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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord, 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 невроептичен 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord обаче не е проучено.

Педиатрична популация

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

Синдром на Tourette

Педиатрична популация

Pramipexole Accord не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годиши, тъй като ефикасността и безопасността при тази популация не са установени. Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord. 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 Pramipexole Accord. 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 Pramipexole Accord. Трябва да се обърне внимание на 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 обърне внимание на 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 друг признак 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 разпростирането 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 Pramipexole Accord.

Комбинация с леводопа

Когато Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord.

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).

Pramipexole Accord 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, Pramipexole Accord 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

Pramipexole Accord повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с Pramipexole Accord, 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 Pramipexole Accord: 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, налудничавост, замаяност, дискинезия, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезия, хиперфагия, хипотония, нарушена секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения в либидото, 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 друг признак. 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 ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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, налудност, 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.

Друг признак, най-чести нежелани реакции

Най-често (≥ 5%) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с друг признак, лекувани с прамипексол, са гадене, главоболие, замаяност и умора. Гадене и умора се съобщават по-често при жени, лекувани с Pramipexole Accord (съответно 20,8% и 10,5%) в сравнение с мъже (съответно 6,7% и 7,3%).

Таблица 2: Друг признак

Системо-органи 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, налудност 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 с друго показание, 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 Pramipexole Accord. (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.

Клинични проучвания при болест на Parkinson

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 двойносляпо 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 Pramipexole Accord във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информация относно употреба 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 пролактин. 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
Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден безводен
Повидон
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

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

6.5 Данни за опаковката

Pramipexole Accord 1,1 mg таблетки са опаковани в алуминий-алуминиеви (PVC) блистери

Всяка блистерна лента съдържа 10 таблетки.
Опаковки от 30 или 100 таблетки

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/728/009-010 (30/100 таблетки в алуминиеви-алуминиеви блистер (PVC))

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

21-July-2011

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

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б.**
- В. Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- Г.**
- Д. В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Е.**
- Ж. 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

Accord Healthcare Ltd.
Sage House
319 Pinner road
North Harrow, Middx HA1 4HF
Великобритания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Към момента на издаване на разрешението за употреба не се изисква подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт. Притежателят на разрешението за употреба, обаче, трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт, ако продуктът е включен 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 извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на 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 свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка за блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pramipexole Accord 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

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

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 под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/728/001-002 (30/100 таблетки в алуминиеви-алуминиеви блистер (PVC))

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pramipexole Accord 0,088 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер – алуминий/алуминий (PVC)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pramipexole Accord 0,088 mg таблетки
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка за блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pramipexole Accord 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

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

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 под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/728/003-004 (30/100 таблетки в алуминиеви-алуминиеви блистер (PVC))

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pramipexole Accord 0,18 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер – алуминий/алуминий (PVC)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pramipexole Accord 0,18 mg таблетки
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка за блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pramipexole Accord 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

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

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 под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/728/005-006 (30/100 таблетки в алуминиеви-алуминиеви блистер (PVC))

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pramipexole Accord 0,35 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер – алуминий/алуминий (PVC)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pramipexole Accord 0,35 mg таблетки
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка за блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pramipexole Accord 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

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

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 под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/728/007-008 (30/100 таблетки в алуминиеви-алуминиеви блистер (PVC))

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pramipexole Accord 0,7 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер – алуминий/алуминий (PVC)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pramipexole Accord 0,7 mg таблетки
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка за блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pramipexole Accord 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

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

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 под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/728/009-010 (30/100 таблетки в алуминиеви-алуминиеви блистер (PVC))

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pramipexole Accord 1,1 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер – алуминий/алуминий (PVC)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pramipexole Accord 1,1 mg таблетки
Прамипексол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Pramipexole Accord 0,088 mg таблетки

Pramipexole Accord 0,18 mg таблетки

Pramipexole Accord 0,35 mg таблетки

Pramipexole Accord 0,7 mg таблетки

Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Pramipexole Accord
3. Как да приемате Pramipexole Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pramipexole Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pramipexole Accord и за какво се използва

Pramipexole Accord съдържа активното вещество pramipexole 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.

Pramipexole Accord 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).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Pramipexole Accord

Не приемайте Pramipexole Accord

- 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 Pramipexole Accord. 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 Pramipexole Accord.

- 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 Pramipexole Accord.

- 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 Pramipexole Accord при деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и Pramipexole Accord

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро се приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва лекарствени продукти, билкови лекарства, лечебни храни или добавки, които сте получили без рецепта.

Трябва да избягвате приема на Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord.

Бъдете внимателни, ако приемате каквито и да е лекарства, които Ви действат успокояващо (имат седативен ефект) или ако пиете алкохол. В тези случаи Pramipexole Accord може да повлияе Вашите способности за шофиране и работа с машини.

Pramipexole Accord с храна, напитки и алкохол

Трябва да бъдете предпазливи, когато пиете алкохол по време на лечението с Pramipexole Accord.

Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord.

Ефектът на Pramipexole Accord върху нероденото дете не е известен. Поради това, не приемайте Pramipexole Accord, ако сте бременна, освен когато Вашият лекар ви е казал да го правите.

Pramipexole Accord не трябва да се приема в периода на кърмене. Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord, 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

Pramipexole Accord 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.

Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord

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.

Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 0,088 mg три пъти дневно (еквивалентна на 0,264 mg дневно):

	1^{-ва} седмица
Брой таблетки	1 таблетка Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 0,18 mg три пъти дневно ИЛИ	1 таблетка Pramipexole Accord 0,35 mg три пъти дневно ИЛИ

	2 таблетки Pramipexole Accord 0,088 mg три пъти дневно	2 таблетки Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 0,088 mg на ден.

	Най-ниска поддържаща доза	Най-висока поддържаща доза
Брой таблетки	1 таблетка Pramipexole Accord 0,088 mg три пъти дневно	1 таблетка Pramipexole Accord 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 Pramipexole Accord 0,088 mg два пъти дневно. При тежко бъбречно увреждане обичайната начална доза е само 1 таблетка Pramipexole Accord 0,088 mg един пъти дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Pramipexole Accord

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 Pramipexole Accord

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 Pramipexole Accord

Не спирайте приема на Pramipexole Accord, 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 Pramipexole Accord. 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 това лекарство, 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 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 друг признак, 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)*
- налудност*
- 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 теллото

- 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 2 762 пациенти лекувани с прамипексол. Групата на честотата вероятно не е повече от „нечести”.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. 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 Pramipexole Accord

- 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 се съхранява под 30°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази 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 Pramipexole Accord

Активната съставка е прамипексол.

Всяка таблетка съдържа 0,125 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 0,088 mg прамипексол.

Всяка таблетка съдържа 0,25 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 0,18 mg прамипексол.

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 0,35 mg прамипексол.

Всяка таблетка съдържа 1,0 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 0,7 mg прамипексол.

Всяка таблетка съдържа 1,5 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 1,1 mg прамипексол.

Другите съставки са: манитол, микрокристална целулоза, царевично нишесте, колоиден, безводен силициев диоксид, повидон К 30 и магнезиев стеарат.

Как изглежда Pramipexole Accord и какво съдържа опаковката

0,088 mg:

Таблетките са бели до почти бели, кръгли, плоски, със скосени ръбове, гравирани с надпис '1' от едната страна и без надпис от другата.

0,18 mg:

Таблетките са бели до почти бели, кръгли, плоски, със скосени ръбове, гравирани с надпис '1' и '2' върху едната страна, която има делителна черта и с делителна черта от другата страна.

0,35 mg:

Таблетките са бели до почти бели, кръгли, плоски, със скосени ръбове, гравирани с надпис '1' и '3' върху едната страна, която има делителна черта и с делителна черта от другата страна.

0,7 mg:

Таблетките са бели до почти бели, кръгли, плоски, със скосени ръбове, гравирани с надпис '1' и '4' върху едната страна, която има делителна черта и с делителна черта от другата страна.

1,1 mg:

Таблетките са бели до почти бели, кръгли, плоски, със скосени ръбове, гравирани с надпис '1' и '5' върху едната страна, която има делителна черта и с делителна черта от другата страна.

Всички разновидности на Pramipexole Accord, съдържащи различно количество на активното вещество, се предлагат в алуминий-алуминиеви (PVC) блистери по 10 таблетки на лента, 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 и производител:

Accord Healthcare Limited, Sage House, 319 Pinner road, North Harrow, HA1 4HF, Middlesex, Великобритания

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>.