

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПРАМИКОН 0,18 mg таблетки  
PRAMICON 0.18 mg tablets

ПРАМИКОН 0,7 mg таблетки  
PRAMICON 0.7 mg tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. № .....	20170270/71
Разрешение № .....	BG/HA/HA-58331-2
Одобрение № .....	17-03-2022

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

ПРАМИКОН 0,7 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 1,00 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

ПРАМИКОН 0,18 mg таблетки са: бели до почти бели, елипсовидни, двойноудълбнати, със скосени ръбове, необвити таблетки, с релефно изображение от едната страна "Y" и "42" разделени с делителна черта и гладки с делителна черта от другата страна.

ПРАМИКОН 0,7 mg таблетки са: бели до почти бели, елипсовидни, двойноудълбнати, със скосени ръбове, необвити таблетки, с релефно изображение от едната страна "Y" и "45" разделени с делителна черта и гладки с делителна черта от другата страна.

Таблетките могат да бъдат разделени на две равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

ПРАМИКОН е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на идиопатична болест на Паркинсон 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).

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



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

#### Болест на Паркинсон

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 ПРАМИКСОН 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 дозировка 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 Паркинсон 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 прамипексол, 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 прамипексол 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 прамипексол 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 прамипексол 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 прамипексол 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 ПРАМИКОН обаче не е проучено.

#### Педиатрична популация

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

#### Синдром на неспокойни крака

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

#### Схема на дозиране на прамипексол

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

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

#### Прекратяване на лечението

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



#### Пациенти с бъбречни увреждания

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

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

#### Пациенти с чернодробни увреждания

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

#### Педиатрична популация

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

#### Синдром на Турет

#### Педиатрична популация

Прамипексол не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-години, тъй като ефикасността и безопасността при тази популация не са установени. Прамипексол не трябва да бъде прилаган на деца или юноши със синдрома на Турет, 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 някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

#### Халюцинации

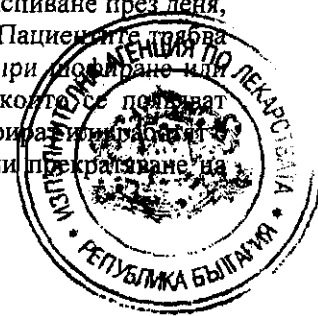
Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупреждени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни).

#### Дискинезия

При напреднала болест на Паркинсон при комбинирано лечение с леводопа е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата прамипексол. 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 Паркинсон. В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупреждени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране и при работа с машини по време на терапия с прамипексол. Пациентите, при които се появяват сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат да шофират и да работят с машини. В допълнение трябва да се има предвид намаляване на дозата или прекратяване на



терапията. Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точки 4.5, 4.7 и точка 4.8).

#### Нарушения в контрола на импулсите

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

#### Синдром на допаминова дисрегулация

Синдромът на допаминова дисрегулация (dopamine dysregulation syndrome, DDS) е нарушение, свързано с пристрастяване и водещо до прекомерна употреба на продукта, която се наблюдава при някои пациенти, лекувани с допаминергични лекарства, включително прамипексол. Преди започване на лечение, пациентите и болногледачите трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от развитие на DDS.

#### Синдром на отнемане на допаминов агонист

За прекратяване на лечението при пациенти с болест на Parkinson, приемът на прамипексол трябва да се намали постепенно (вж. точка 4.2). При намаляване или прекратяване на приема на допаминови агонисти, включително прамипексол, може да възникнат немоторни нежелани реакции. Симптомите включват апатия, безпокойство, депресия, умора, изпотяване и болка, които могат да са тежки. Пациентите трябва да бъдат информирани за това преди намаляването на дозата на допаминовия агонист, след което редовно да бъдат проследявани. В случай на персистиращи симптоми може да се наложи временно да се увеличи дозата на прамипексол (вж. точка 4.8).

#### 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

При внезапното спиране на допаминергичното лечение са описани симптоми, предположени за невролептичен малигнен синдром, (вж. точка 4.2).



### Влошаване

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

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Свързване с плазмения протеин

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

### Инхибитори/конкуренти на активния път за елиминиране през бъбреците

Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол с приблизително 34%, вероятно поради инхибиране на катийонната 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, зудовудин, 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 ПРАМИКОН.

### Комбинация с леводопа

Когато ПРАМИКОН 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 ПРАМИКОН.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни (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 няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (вж. точка 5.3).

ПРАМИКОН 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, ПРАМИКОН 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**

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

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с ПРАМИКОН, 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**

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.

По-голямата част от нежеланите лекарствени реакции обикновено започват в началото на лечението и повечето са с тенденция да изчезват дори при продължаване на лечението.

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 (> 1/10), чести (> 1/100 до < 1/10), нечести (> 1/1 000 до < 1/100), редки (> 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 Паркинсон, 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 Паркинсон

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

<sup>1</sup> Тази 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 Паркинсон, лекувани с промидансол.



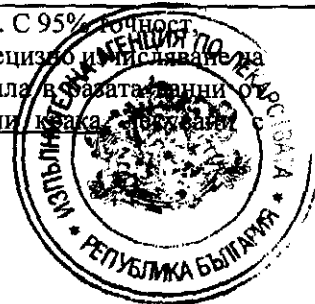
### Синдром на неспокойни крака, най-чести нежелани реакции

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

Таблица 2: Синдром на неспокойни крака

Системо-органи класове	Нежелани лекарствени реакции
<b>Инфекции и инфестации</b>	
Нечести	пневмония <sup>1</sup>
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон <sup>1</sup>
<b>Психични нарушения</b>	
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 <sup>1</sup> , обърканост, налудничавост <sup>1</sup> , халюцинации, хиперфагия <sup>1</sup> , нарушение на либидото, параноя <sup>1</sup> , безпокойство, мания <sup>1</sup> , делириум <sup>1</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	замаяност, главоболие, сънливост
Нечести	амнезия <sup>1</sup> , дискинезия, хиперкинезия <sup>1</sup> , епизоди на внезапно заспиване, синкоп
<b>Нарушения на очите</b>	
Нечести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Нечести	сърдечна недостатъчност <sup>1</sup>
<b>Съдови нарушения</b>	
Нечести	хипотония
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Нечести	диспнея, хълцане
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Нечести	реакции на свръчувствителност, сърбеж, обрив
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Чести	умора
Нечести	периферен оток
С неизвестна честота	Синдром на отнемане на допаминов агонист, включващ апатия, безпокойство, депресия, умора, изпотяване и болка
<b>Изследвания</b>	
Нечести	понижаване на теллото, включително понижен апетит, покачване на теллото

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



### 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 ПРАМИКОН (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 ( $\leq 65$  години), безбрачие и съобщена фамилна анамнеза за склонност към хазарт.

### Синдром на отнемане на допаминов агонист

При намаляване или прекратяване на приема на допаминови агонисти, включително прамипексол, може да възникнат немоторни нежелани реакции. Симптомите включват апатия, безпокойство, депресия, умора, изпотвяване и болка (вж. точка 4.4).

### 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 Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” №8, 1303 София, тел: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

## **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, има преференциален афинитет към D3 рецепторите и има пълна вътрешна активност.

Прамипексол облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Изпитванията при животни са показали, че прамипексол инхибира синтеза, освобождаването и метаболизма на допамина.

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

#### Фармакодинамични ефекти

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

#### Клинична ефикасност и безопасност при болест на Паркинсон

Прамипексол облекчава признаците и симптомите на идиопатичната болест на Паркинсон. Проведени са плацебо-контролирани клинични проучвания, включващи 1800 пациенти в стадий на заболяване I-V по Hoehn и Yahr, лекувани с прамипексол. Освен тези, около 1 000 в по-напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от моторни усложнения.

Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала болест на Паркинсон 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 намалена ефикасност.

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

#### Педиатрична популация

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



### Клинична ефикасност и безопасност при Синдром на неспокойни крака

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

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

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

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

### Педиатрична популация

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

### Клинична ефикасност и безопасност при синдром на Турет

Ефикасността на прамипексол (0,0625-0,5 mg на ден) при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години със синдром на Турет, 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 подобриение (Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)), Клиничното общо впечатление за подобриение (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 (вж. таблица 2.1).



## 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 показва линейна кинетика и 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 маркираната с  $^{14}\text{C}$  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 до 12 часа при пациенти в старческа възраст.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на прамипексол по отношение на бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени. При плъхове е наблюдавано забавяне на половото развитие (т.е. разделяне на препуциума и вагинално отваряне). Значението при хора не е известно.

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



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол  
Царевично нишесте  
Колоиден силициев диоксид, безводен  
Повидон (К-30)  
Повидон (К-90)  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Alu-Alu блистери.  
Големина на опаковката: Картонена кутия с 30 таблетки.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ФАРМАКОНС АД  
бул. „Пейо К. Яворов” № 44 ет.1  
София 1164  
България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ПРАМИКОН 0,18 mg таблетки  
20170270

ПРАМИКОН 0,7 mg таблетки  
20170271

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

31 август 2017



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

09/2021

