

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Парсон 0,18 mg таблетки
Parson 0.18 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0,25 mg прамипексолов 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, двойноизпъкнали, продълговати, с делителна черта от двете страни. Таблетките могат да бъдат разделени на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Парсон е показан при възрастни за лечение 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).

Парсон е показан при възрастни за симптоматично лечение на умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойните 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20240142
Разрешение №	BG/MA/MP - 66289 / 15-08-2024
Одобрение №	



Схема на дозиране на Парсон 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) през интервали от една 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 максимум 3,3 mg база (4,5 mg сол) дневно. По време на основни проучвания с повишаване на дозата началото на проява на ефикасността 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 на 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 дозата на леводопа да се понижава, както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с Парсон, в зависимост от реакциите на отделните пациенти (вж. точка 4.5).

Прекратяване на лечението

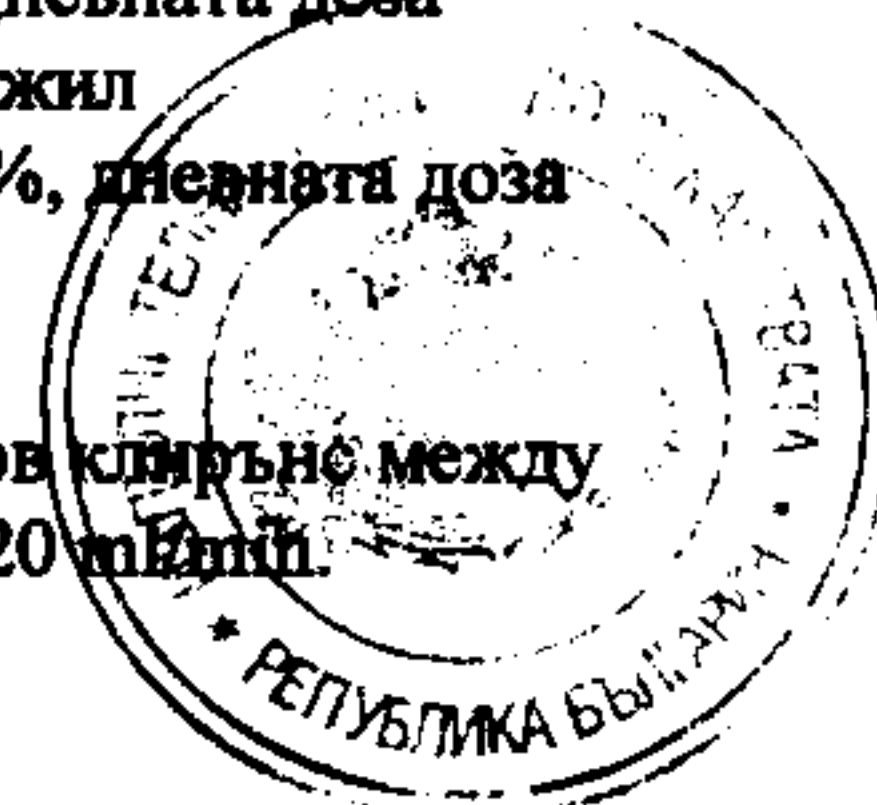
Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром или синдром на отнемане на допаминов агонист. Прамипексол трябва да бъде намаляван постепенно с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се редуцира до 0,54 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,264 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. точка 4.4). Синдром на отнемане на допаминов агонист може да се появи и по време на постепенното намаляване на дозата и може да е необходимо временно увеличаване на дозата, преди постепенното намаляване да се възобнови (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

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, Парсон 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, Парсон 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 Парсон 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 Парсон 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.



Чернодробно увреждане

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като приблизително 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците. Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на Парсон обаче не е проучено.

Безопасността и ефикасността на Парсон при деца на възраст под 18 години не са установени. Няма съответна употреба на Парсон в педиатричната популация за показанието болест на Паркинсон.

Синдром на неспокойните крака

Препоръчителната начална доза Парсон 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 увеличавана на всеки 4-7 дни до максимум 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден (както е показано в таблицата по-долу).

Схема на дозиране на Парсон		
Стъпки на титриране	Веднъж дневно Вечерна доза (mg база)	Веднъж дневно Вечерна доза (mg сол)
1	0,088 (0,09)	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 на 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 Синдрома на неспокойните крака няма да надвишава 0,54 mg база (0,75 mg сол), Парсон може да бъде прекратен, без да се намалява постепенно. По време на 26-седмично плацебо-контролирано изпитване, при 10% (14 от 135) от пациентите е наблюдаван ребаунд на Синдрома на неспокойните крака (влошаване на тежестта на симптомите в сравнение с изходното ниво) след рязко прекратяване на лечението. Установено е, че този ефект е сходен при всички дози.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

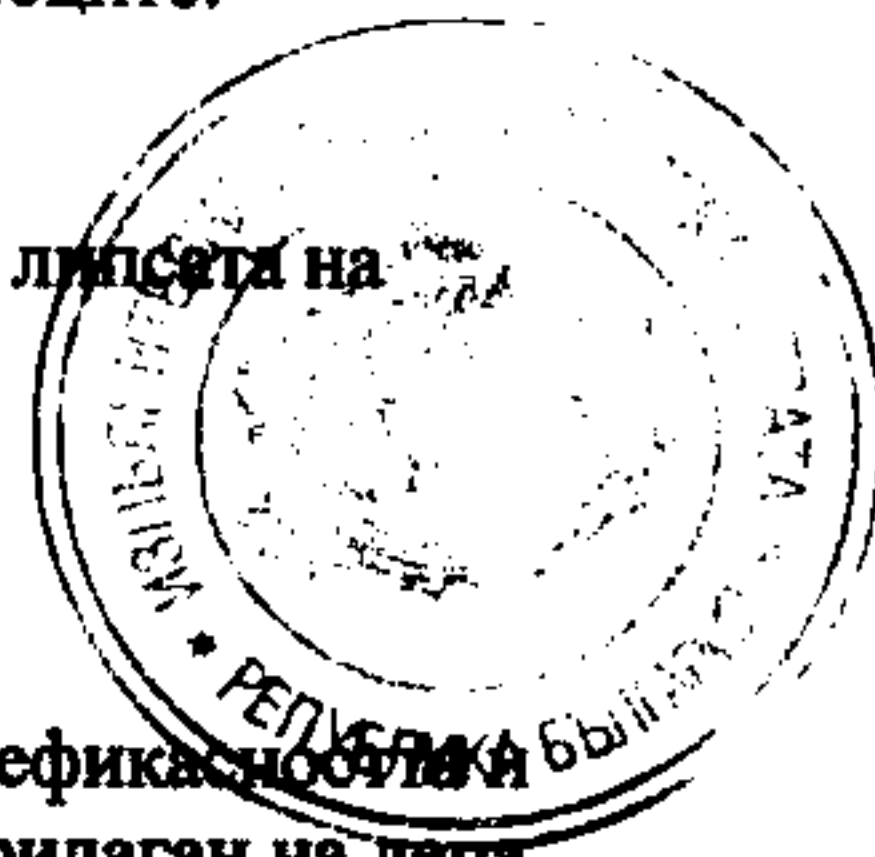
Педиатрична популация

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

Синдром на Турет

Педиатрична популация

Парсон не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години, тъй като ефикасността и безопасността при тази популация не са установени. Парсон не трябва да бъде прилаган на деца



или юноши със синдром на Турет поради отрицателното съотношение полза/риск при това заболяване (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Таблетките се приемат през устата, с вода 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 Парсон, 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 предупредени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни).

Дискинезия

При напреднала болест на Паркинсон, при комбинирано лечение с леводопа, е възможна поява на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата Парсон. При поява на дискинезия трябва да се намали дозата на леводопа.

Дистония

При пациенти с болест на Паркинсон, понякога се съобщава за аксиална дистония, включваща антеколис, камптокормия и плеврототонус ("Pisa" синдром) при започване или при постепенно повишаване на дозата прамипексол. Въпреки че дистонията може да е симптом на болестта на Паркинсон, симптомите при тези пациенти са се подобрили след намаляване или преустановяване на приема на прамипексол. Ако възникне дистония, схемата на прилагане на допаминергични средства трябва да се преразгледа и да се обмисли корекция на дозата прамипексол.

Епизоди на внезапно заспиване и сомнолентност

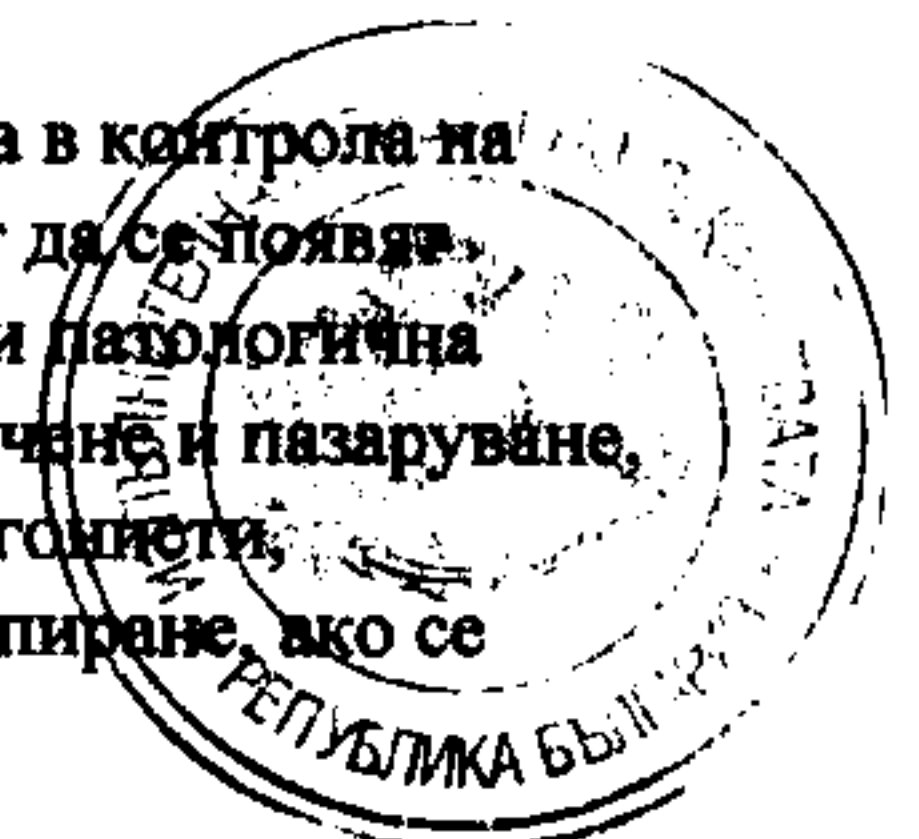
Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Паркинсон. Нечесто се съобщава за внезапно заспиване по време на ежедневни дейности, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци.

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 Парсон. 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 възможни адитивни ефекти, 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).

Разстройства в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на разстройства в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че могат да се появят поведенчески симптоми на разстройства 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 Парсон. 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 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).

Синдром на отнемане на допаминов агонист (Dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

Има съобщения за DAWS при прием на допаминови агонисти, включително прамипексол (вж. точка 4.8). За прекратяване на лечението при пациенти с болест на Паркинсон, приемът на прамипексол трябва да се намали постепенно (вж. точка 4.2). Ограничени данни предполагат, че пациенти с разстройства в контрола на импулсите и тези, които получават висока дневна доза и/или високи кумулативни дози допаминови агонисти, може да са с по-висок риск от развитие на DAWS. Симптомите на отнемане може да включват апатия, тревожност, депресия, умора, изпотяване и болка и не се повлияват от леводопа. Преди постепенно намаляване и прекратяване на приема на прамипексол пациентите трябва да бъдат информирани за възможните симптоми на отнемане. По време на постепенно намаляване и прекратяване на приема пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани. В случай на тежки и/или персистиращи симптоми на отнемане може да се обмисли временно повторно приложение на прамипексол при най-ниската ефективна доза.

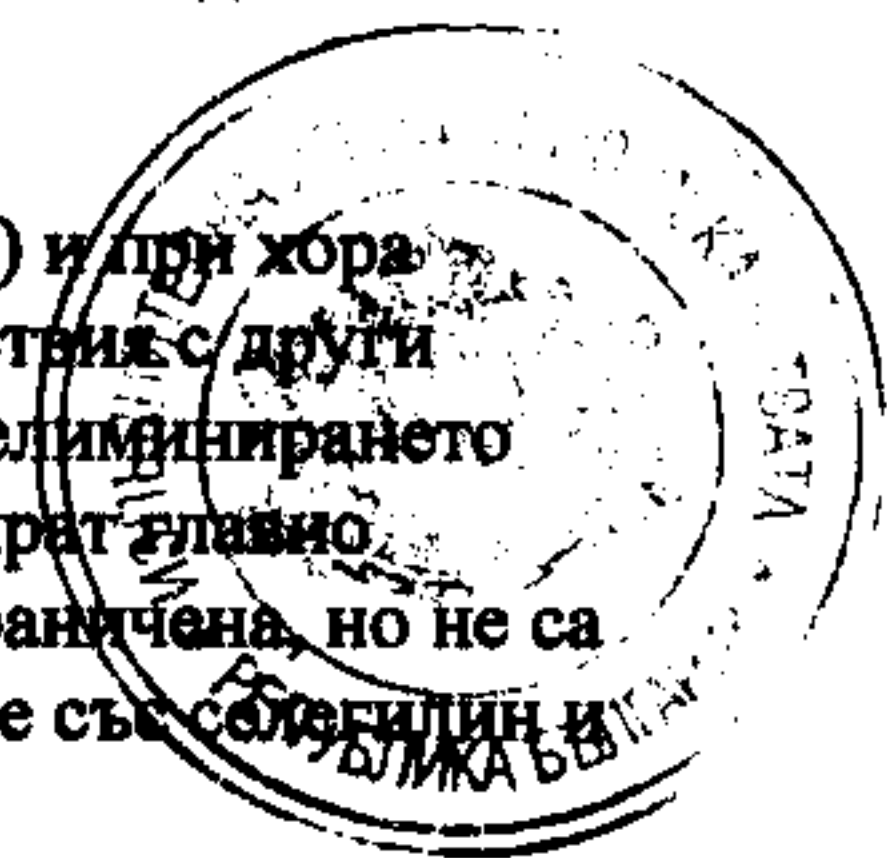
Влошаване

Има сведения в литературата, които показват, че лечението на Синдрома на неспокойните крака с допаминергични лекарствени продукти може да доведе до влошаване. Влошаването се свързва с по-ранно начало на симптоматиката вечер (или дори следобед), увеличаване 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 плазмените протеини

Прамипексол се свързва в много ниска степен с плазмените протеини (< 20%) и при хора претърпява малка биотрансформация. Поради това, не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, повлияващи свързването с плазмените 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 селективни 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 съпътстваща употреба на тези лекарствени продукти с Парсон.

Комбинация с леводопа

Когато Парсон се приема в комбинация с леводопа, се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозата на другите антипаркинсонови лекарствени продукти, докато се повишава дозата на Парсон.

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), например 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).

Парсон не трябва да се прилага по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, т.е. ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за 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, Парсон не трябва да се прилага в периода на кърмене. При наложителна употреба трябва да се преустанови кърменето.

Фертилитет

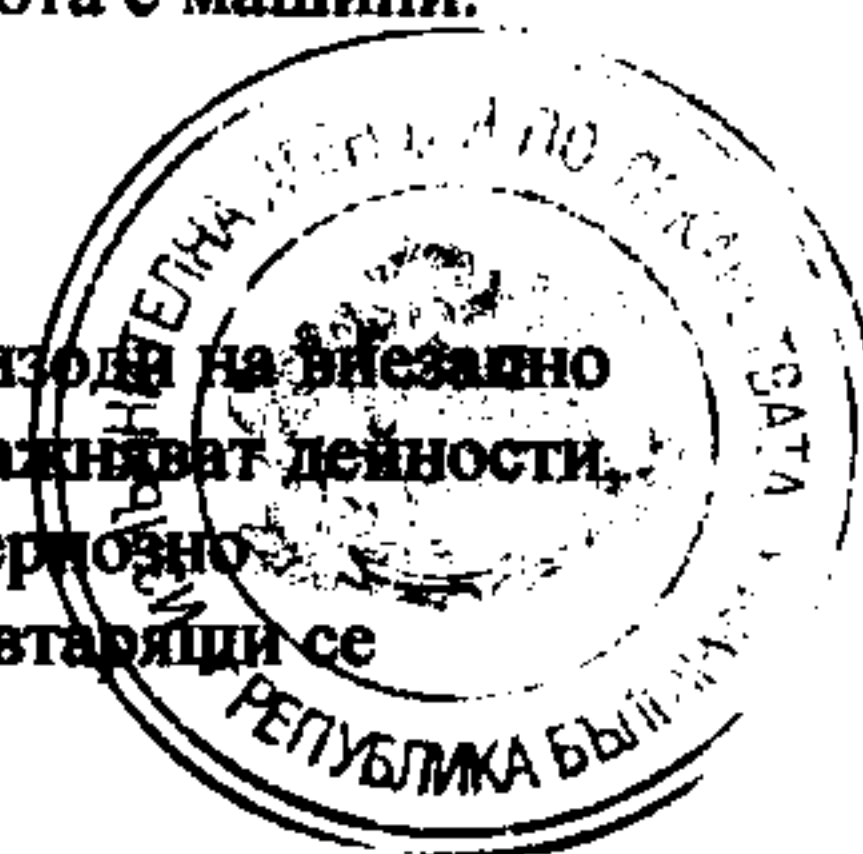
Не са провеждани проучвания за ефекта върху фертилитета при хора. При проучвания при животни прамипексол повлиява еструс циклите и намалява фертилитета при женските, както се очаква за допаминов агонист. Тези проучвания обаче не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на фертилитета при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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с Парсон, при които се наблюдават сънливост и/или епизоди на внезапно заспиване, трябва да бъдат предупредени да се въздържат да шофират, да 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 анализа на сборни плацебо-контролирани изпитвания, в които са участвали общо 1 923 пациенти на прамипексол и 1 354 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-органните класове, нежеланите 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 болест на Паркинсон

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани лекарствени 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 лекарствена 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

Системо-органен клас	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 $< 1/1\ 000$)	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Пневмония		
Нарушения на ендокринната система			Нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹		
Психични нарушения		Безсъние Халюцинации Патологични сънища Обърканост Поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости	Прекомерна склонност към пазаруване Патологична склонност към казарт Безпокойство Хиперсексуалност Налудност Нарушение на либидото Параноя Делириум Склонност към преяждане ¹ Хиперфагия ¹	Мания	

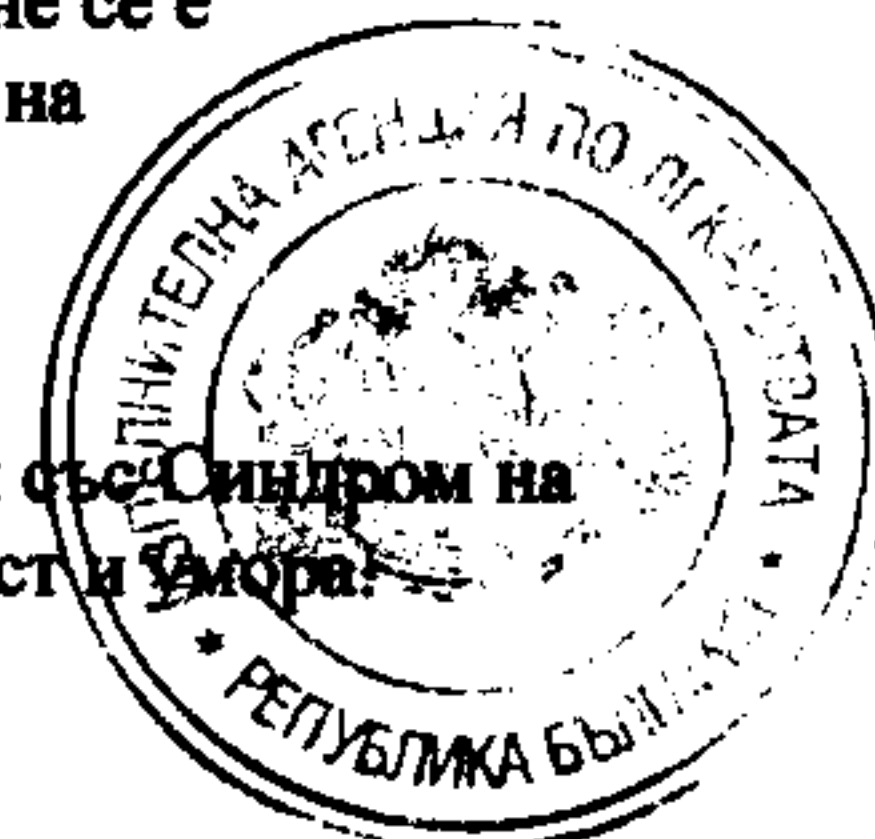


Нарушения на нервната система	Сънливост Замаяност Дискинезия	Главоболие	Епизоди на внезапно заспиване Амнезия Хиперкинезия Синкоп		
Нарушения на очите		Зрително нарушение, включително диплопия Замъглено зрение Намалена зрителна острота			
Сърдечни нарушения			Сърдечна недостатъчност ¹		
Съдови нарушения		Хипотония			
Респираторни, гръдни и медиастенални нарушения			Диспнея Хълцане		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Запек Повръщане			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Реакции на свръхчувствителност Сърбеж Обрив		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Периферен оток			Синдром на отнемане на допаминов агонист, включващ апатия, безпокойство, депресия, умора, изпотяване и болка
Изследвания		Понижаване на теглото, включително понижен апетит	Повишаване на теглото		

¹ Тази нежелана реакция е наблюдавана по време на постмаркетинговия опит. С 95% точност категорията по честота е не по-висока от „нечести“, но може да бъде и по-ниска. Точно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появявала в базата данни от клинични изпитвания на 2 762 пациенти с болест на Паркинсон, лекувани с прамипексол.

Синдром на неспокойните крака, най-чести нежелани реакции

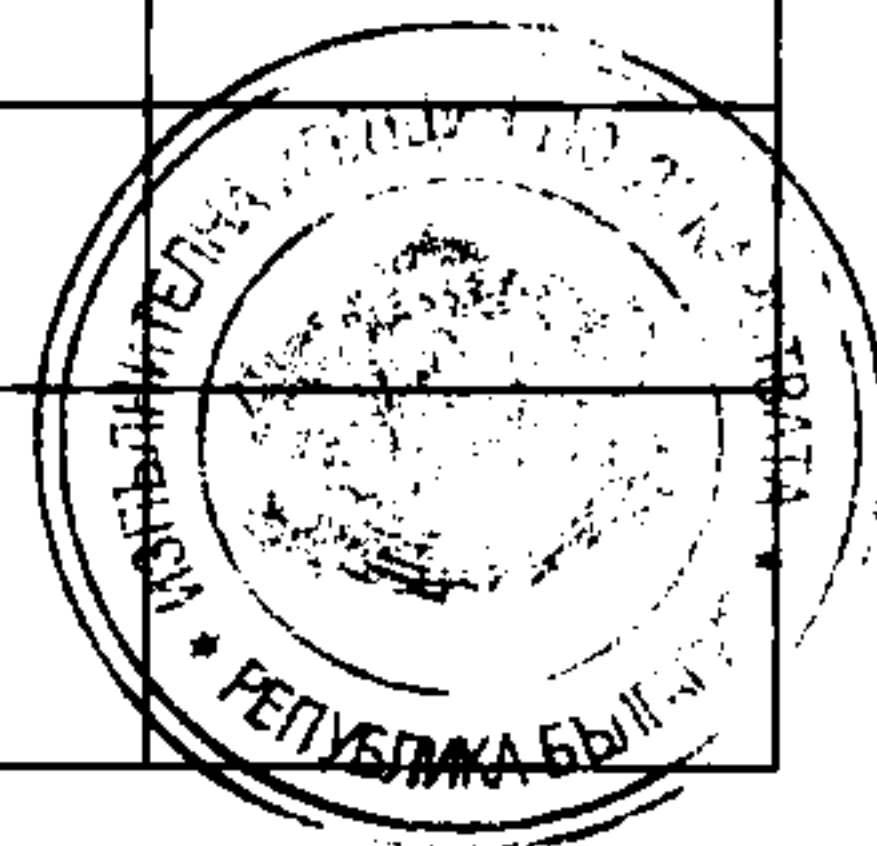
Най-често (≥ 5%) съобщаваните нежелани лекарствени реакции при пациенти със Синдром на неспокойните крака, лекувани с прамипексол са - гадене, главоболие, замаяност и Умора.



Гадене и умора се съобщават по-често при жени, лекувани с Парсон (съответно 20,8% и 10,5%) в сравнение с мъже (съответно 6,7% и 7,3%).

Таблица 2: Синдром на неспокойните крака

Системо- органичен клас	Много чести (\geq 1/10)	Чести (\geq 1/100 до < 1/10)	Нечести (\geq 1/1 000 до < 1/100)	С неизвестна честота
Инфекции и инфекстации			Пневмония ¹	
Нарушения на ендокринната система			Нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹	
Психични нарушения		Безсъние Патологични сънища	Безпокойство Обърканост Халюцинации Нарушения на либидото Налудност ¹ Хиперфагия ¹ Параноя ¹ Мания ¹ Делириум ¹ Поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости ¹ (като: прекомерна склонност към пазаруване, патологична склонност към хазарт, хиперсексуалност, склонност към преяждане)	
Нарушения на нервната система		Главоболие Замаяност Сънливост	Епизоди на внезапно заспиване Синкоп Дискинезия Амнезия ¹ Хиперкинезия ¹	
Нарушения на очите			Зрително нарушение, включително намалена зрителна острота Диплопия Замъглено зрение	
Сърдечни нарушения			Сърдечна недостатъчност ¹	
Съдови нарушения			Хипотония	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения			Диспнея Хълцане	
Стомашно- чревни нарушения	Гадене	Запек Повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Реакции на свръхчувствителност Сърбеж Обрив	



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Периферен оток	Синдром на отнемане на допаминов агонист, включващ апатия, безпокойство, депресия, умора, изпотяване и болка.
Изследвания			Понижаване на теглото, включително понижен апетит Повишаване на теглото	

¹Тази нежелана реакция е наблюдавана по време на постмаркетинговия опит. С 95% точност категорията по честота е не по-висока от „нечести“, но може да бъде и по-ниска. Точно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 1 395 пациенти със синдром на неспокойните крака, лекувани с прамипексол.

Описание на избрани нежелани реакции

Сънливост

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

Нарушения в либидото

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

Разстройства 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 Парсон (вж. точка 4.4).

В ретроспективен скрининг на представителна извадка и проучване случай-контрола, включващи 3 090 пациенти с болест на Паркинсон, 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, преяждане и натрапчиво сексуално поведение (повишена сексуалност). Възможните независими рискови фактори за разстройства 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.

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, изпотяване и болка (вж. точка 4.4).

Сърдечна недостатъчност

По време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит е съобщавана сърдечна недостатъчност при пациенти на лечение с прамипексол. При едно фармакоепидемиологично проучване приложението на прамипексол е свързано с повишен риск от сърдечна недостатъчност в сравнение с неприлагането на прамипексол (наблюдавана степen 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 (ИАЛ):

ул. „Дамян Груев“ № 8

гр. София 1303,

тел. +359 2 8903417

ел. поща: bda@bda.bg

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 на стимулиране на централната нервна система може да е показана употребата на невролептик. За овладяване на предозирането може да са необходими общи поддържащи мероприятия в комбинация със стомашна промивка, интравенозни течности, прилагане на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

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

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

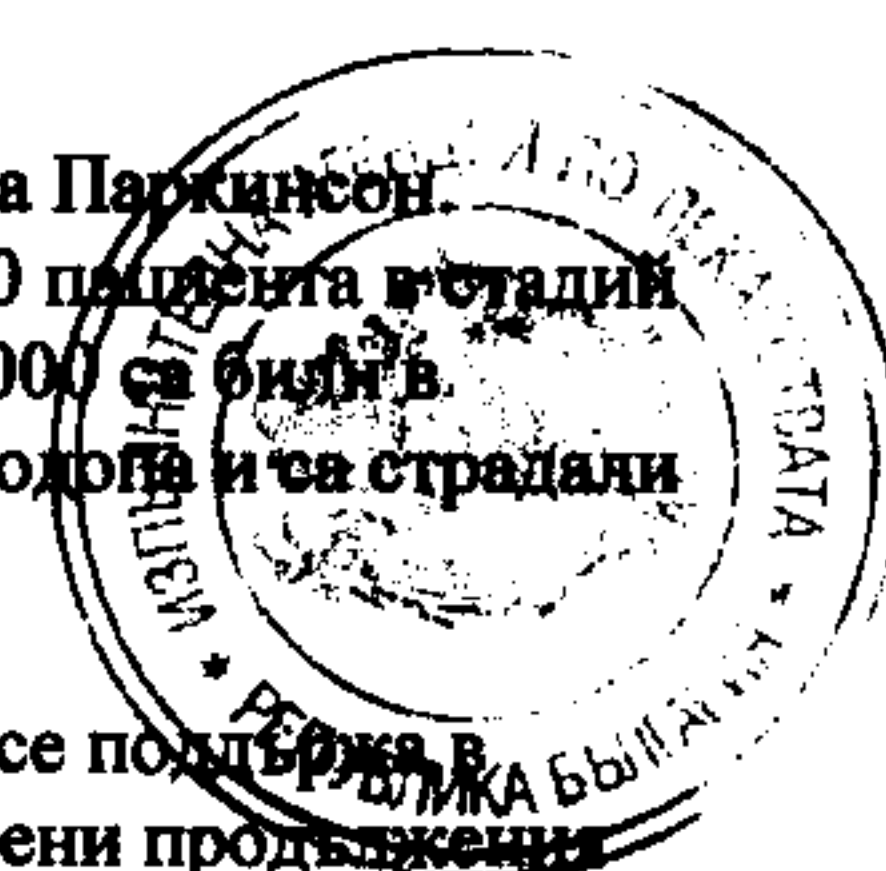
Фармакодинамични ефекти

При доброволци е наблюдавано дозозависимо намаление на пролактина. При клинично изпитване със здрави доброволци, в което Парсон таблетки с удължено освобождаване се титрира по-бързо (на всеки 3 дни) от препоръчителното 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 проучвания с пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност при болест на Паркинсон

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Паркинсон. Проведени са плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи 1 800 пациента в стадий на заболяване I-V по Hoehn и Yahr, лекувани с прамипексол. От тях около 1 000 са били в напреднал стадий на заболяването, получавали са съгътстващо лечение с леводopa и са страдали от моторни усложнения.

Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала болест на Паркинсон се потвърждава в контролирани клинични изпитвания за период от около шест месеца. В отворени продължени



на изпитванията за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността.

При контролирано двойно-сляпо клинично изпитване 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 претегли спрямо по-голямото подобрене на моторната функция при леводопа (измерено чрез средната промяна в UPDR-скора).

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 лечение с прамипексол при пациенти с болест на Паркинсон.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Парсон във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Паркинсон (вж. точка 4.2).

Клинична ефикасност и безопасност при Синдром на неспокойните крака

Ефикасността на прамипексол е оценена в четири плацебо-контролирани клинични изпитвания при приблизително 1 000 пациента с умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойните крака.

Първичните крайни резултати за ефикасност са средната разлика от началните стойности, измерена по Оценъчната скала на Синдром на неспокойните крака (IRLS) и по Общото клинично впечатление за подобрието (CGI-I). И за двете първични крайни точки са наблюдавани статистически значими разлики в групите на прамипексол при дози 0,25 mg, 0,5 mg и 0,75 mg прамипексол сол в сравнение с плацебо. След 12 седмици на лечение началният резултат по IRLS е подобрен от 23,5 на 14,1 точки за плацебо и от 23,4 на 9,4 точки за прамипексол (комбинирани дози). Коригираната средна разлика е -4,3 точки (CI 95% -6,4; -2,1 точки, $p < 0,0001$). Степените на отговор по CGI-I (с подобрене, със силно изразено подобрене) са 51,2% и 72,0% съответно за плацебо и прамипексол (разлика 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$). Ефикасност 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 Парсон значимо намалява броя на периодичните движения на крайниците по време на покой в легло.

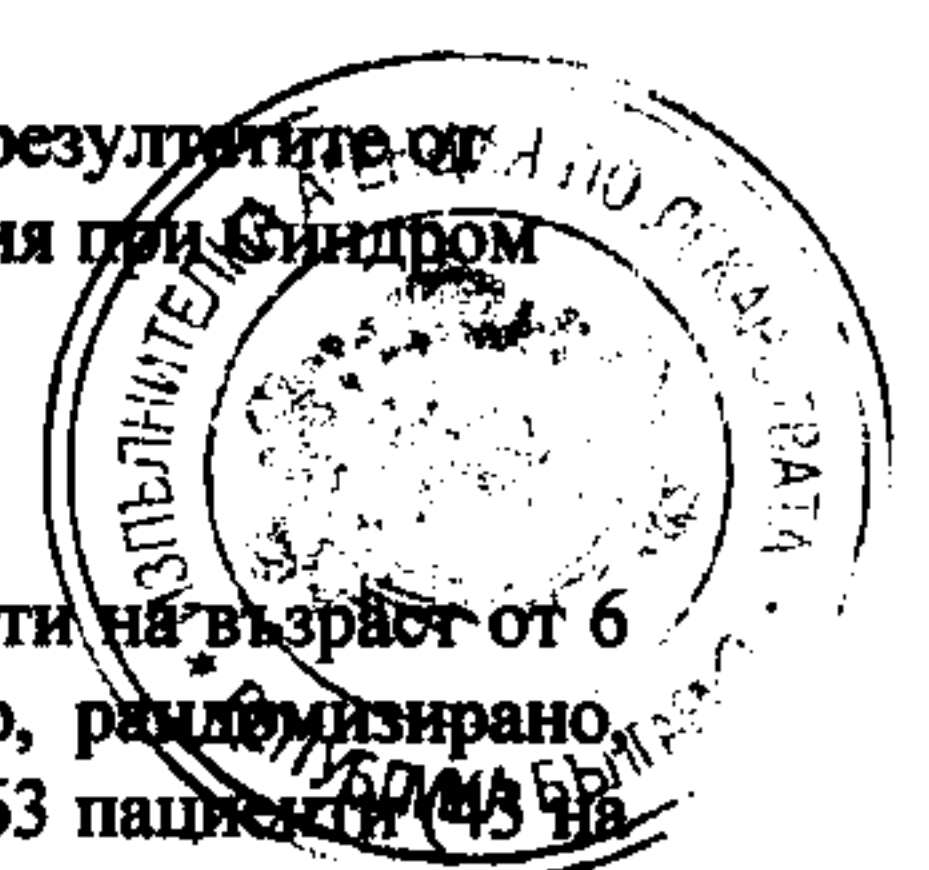
Дългосрочната ефикасност е оценена в плацебо-контролирано клинично изпитване. След 26-седмичен период на лечение се наблюдава коригирано средно намаление на общия скор по IRLS от 13,7 и 11,1 точки, съответно в групата, лекувана с прамипексол и тази, лекувана с плацебо, със статистически значима ($p =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

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Парсон в една или повече подгрупи на педиатричната популация при Синдром на неспокойните крака (вж. точка 4.2).

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 в 6-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано плацебо-контролирано изпитване с променлива доза. Рандомизирани са общо 63 пациенти (45 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%), мигалгия (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. 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 път 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 полуживот (t_{1/2}) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при хора в старческа възраст.

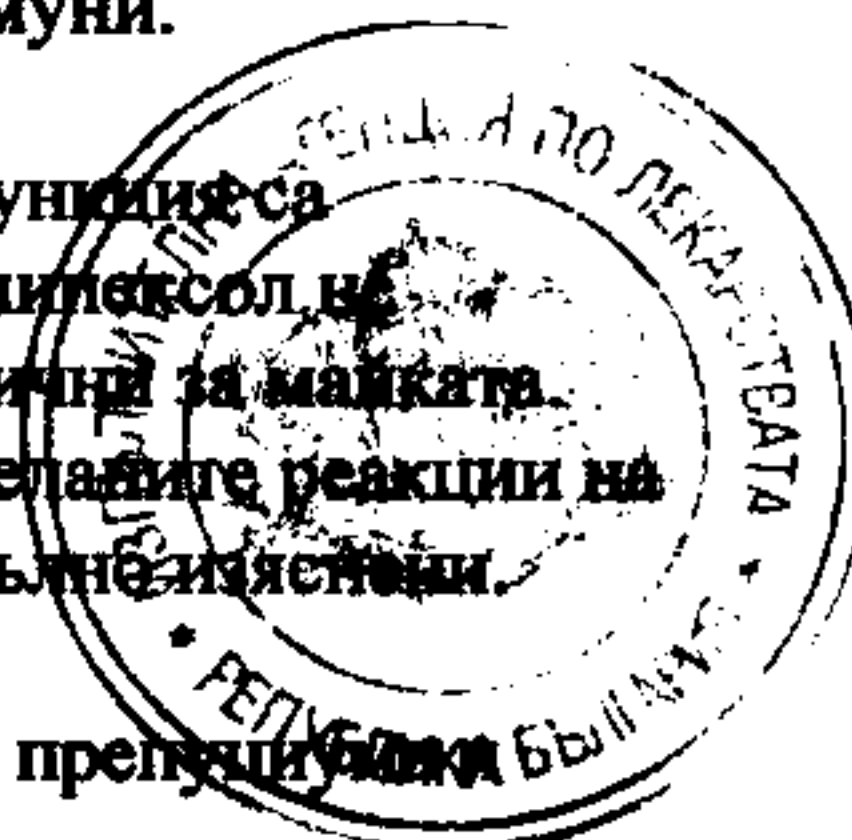
5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно прилагане 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.

Потенциалните ефекти на прамипексол по отношение на репродуктивната функция са проучени при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове при дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на прамипексол по отношение на бременността и мъжкия фертилитет не са напълно изяснени.

При плъхове е наблюдавано забавяне на половото развитие (т.е. разделяне на прегонди



вагинално отваряне). Значимостта за хората е неизвестна.

Прамипексол не е генотоксичен. При проучвания за карциногенност мъжки плъхове развиват хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на прамипексол върху пролактина. Тази находка не е клинично значима за хората. Същото проучване показва също така, че при дози 2 mg/kg (сол) и по-високи 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 безводен силициев диоксид
Хипромелоза
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ОПА/алуминий/PVC алуминиеви блистери

Всеки блистер съдържа 10 таблетки.

Картонени опаковки, съдържащи:

- 10 блистера (100 таблетки);
- 3 блистера (30 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
ул. „Околовръстен път“ № 36
гр. София 1415, България



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20240142

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

Дата на първо разрешаване: 03.06.2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07.2024 г.



