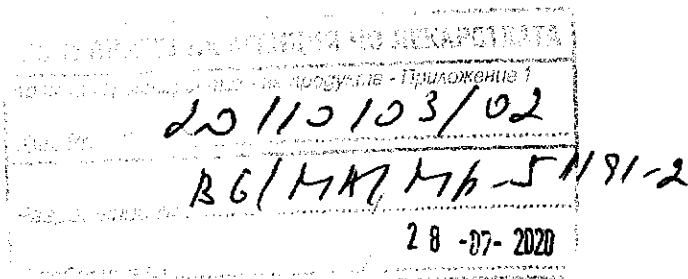


ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пексимир 0,18 mg таблетки
Peximyr 0,18 mg tablets

Пексимир 0,7 mg таблетки
Peximyr 0,7 mg tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Пексимир 0,18 mg таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,18 mg прамипексол база (pramipexole base) под формата на 0,25 mg прамипексолов дихидрохлорид монохидрат (pramipexole dihydrochloride monohydrate).

Пексимир 0,7 mg таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,7 mg прамипексол база (pramipexole base) под формата на 1,0 mg прамипексолов дихидрохлорид монохидрат (pramipexole dihydrochloride monohydrate).

Забележка:

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

Пексимир 0,18 mg таблетки:

Бели, кръгли, необвити таблетки с размери приблизително 6,0 mm x 3,0 mm.

Пексимир 0,7 mg таблетки:

Бели, кръгли, необвити таблетки с размери приблизително 6,0 mm x 3,0 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Пексимир е показан при възрастни за лечение 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).

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Болест на Parkinson

Дневната доза се разпределя поравно на три отделни приема.



Начално лечение:

Дозата трябва да се повишава постепенно, 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 прамипексол 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 случайте 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 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 проучвания 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 Пексимир, 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 отнемането 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 уреждане:

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 честотата на прилагане.

При пациенти с креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min началната дневна доза Пексимир 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 максималната дневна доза от 1,57 mg прамипексол база (2,25 mg сол).

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



Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, дневната доза на Пексимир трябва да бъде понижена с толкова процента, с колкото се е понижил креатининовият клирънс, т.е. при спадане на креатининовия клирънс с 30%, дневната доза Пексимир 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 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците. Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на прамипексол обаче не е проучено.

Педиатрична популация

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

Прамипексол не е приложим за употреба при педиатрична популация за показанието болест на Parkinson.

Синдром на неспокойни крака

Препоръчителната начална доза Пексимир е 0,088 mg база (0,125 mg сол), приемана едни 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 от 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден (както е показано в таблицата по-долу).

Схема на дозиране с Пексимир		
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

* при необходимост

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) прамипексол 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 прамипексол 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 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 Tourette

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 синдром на Tourette, поради отрицателното съотношение полза/риск при това заболяване (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва Пексимиър 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 появяват халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни).

Дискинезии

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

Дистония

При пациенти с болест на Parkinson 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 Parkinson, 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 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 прамипексол. 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).

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 появяват



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 прамипексол. 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).

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 Parkinson, 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 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 друг лекарствени продукти, повлияващи свързването с плазмени протеини или елиминирането чрез биотрансформация. Тъй като антихолинергичните лекарства се елиминират главно посредством биотрансформация, възможността за взаимодействия с тях е ограничена, но не са проведени проучвания в тази посока. 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, 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 Пексимиър.

Комбинация с леводопа

Когато прамипексол 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 прамипексол.

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).

Пексимиър не бива да се прилага по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на плода.

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, прамипексол не трябва да се прилага в периода на кърмене. При наложителна употреба, кърменето трябва да се преустанови.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта на прамипексол върху фертилитета при хората. 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

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

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.



Пациентите, лекувани с Пексимир, 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 (напр. работа с машини) до изчезването на тези повтарящите 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 пациенти 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-оранните класове, нежеланите лекарствени реакции са изброени според честота (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 пациентите 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

Система в организма	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 хазарт; Безпокойство; Хиперсексуалност; Налудничавост; 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 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 теллото, включително понижен апетит	Повишаване на теллото		

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 проучвания с 2 726 пациенти с болест на Parkinson, лекувани с прамипексол.

Синдром на неспокойни крака, най-чести нежелани реакции

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

Таблица 2. Синдром на неспокойните крака



Система в организма	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Пневмония ¹	
Нарушения на ендокринната система			Нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹	
Психични нарушения		Безсъние; Патологични сънища	Безпокойство; Обърканост; Халюцинации; Нарушения на либидото; Налудничавост 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, гръдни 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	

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. Прецизно изчисляване на честотата не е възможно, тъй като нежеланата реакция не се е появила в базата данни от клинични изпитвания на 1 395 пациенти със синдром на 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 на либидото

Прамипексол може да бъде свързан нечесто с нарушения на 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 появяват при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително прамипексол (вж. точка 4.4).

В ретроспективен скрининг на представителна извадка и проучване случай–контрола, включващи 3 090 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 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 постмаркетинговият 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 националната система за съобщаване на Изпълнителната агенция по лекарствата.

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата.

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел: +35 928903417

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, включващ 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

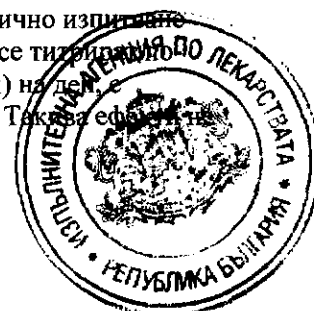
Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D₂-допаминовите рецептори, и по-специално има афинитет към техния подтип D₃, и има пълна вътрешна активност.

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 доamina.

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 дозо-зависимо намаление на пролактин. При клинично изпитване със здрави доброволци, в което прамипексол таблетки с удължено освобождаване се тестват 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. Тези ефекти не се наблюдават при изпитване с пациенти.



Клинична ефикасност и безопасност при болест на Parkinson

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

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

При контролирано двойно сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, началната 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 представяне на резултатите от проучванията с прамипексол във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Клинична ефикасност и безопасност при Синдром на неспокойни крака

Ефикасността на прамипексол е оценена в четири плацебо-контролирани клинични проучвания при приблизително 1 000 пациенти 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 подобреното (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). Коригираната средна разлика е -4,3 точки (CI 95% -6,4; -2,1 точки, $p < 0,0001$). Степените на отговор по CGI-I (подобрена, много подобрена) са 51,2% и 72,0% съответно за плацебо и прамипексол (разлика 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$). Ефикасността е наблюдавана след първата седмица на лечение с 0,088 mg база (0,125 mg сол) на ден.

В плацебо-контролирано полисомнографско проучване за период от 3 седмици 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 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 прамипексол във всички подгрупи на педиатричната популация при синдром на неспокойните крака (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Клинична ефикасност и безопасност при синдром на Tourette

Ефикасността на прамипексол (0,0625-0,5 mg на ден) при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години със синдром на Tourette, е оценена чрез 6-седмично, двойно сляпо, рандомизирано



плацебо-контролирано изпитване с променлива доза. Рандомизирани са общо 63 пациенти (43 на прамипексол, 20 на плацебо). Първичната крайна точка е промяната на Общия тик скор (Total Tic Score – (TTS)) по Скалата Yale за глобалната тежест на тиковите (Yale Global Tic Severity Scale – (YGTSS)), в сравнение с изходното ниво. Не е установена разлика между прамипексол и плацебо както по отношение на първичната крайна точка, така и по отношение на никоя от вторичните крайни точки за ефикасност, включително Общия YGTSS скор, Общото впечатление на пациента за подобрене (Patient Global Impression of Improvement – (PGI-I)), Клиничното общо впечатление за подобрене (Clinical Global Impression of Improvement – (CGI-I)) или Клиничните общи впечатления за тежестта на заболяването (Clinical Global Impressions of Severity of Illness – (CGI-S)). Нежелани събития, възникнали при най-малко 5% от пациентите в групата на прамипексол, и по-чести при пациентите лекуваните с прамипексол в сравнение с пациентите на плацебо, са: главоболие (27,9%, плацебо – 25,0%), 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 максималните 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 плазмените протеини 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

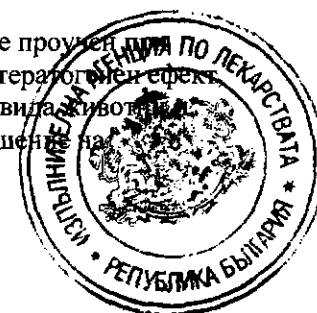
Основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на непроменен прамипексол. Приблизително 90% от маркираната с ¹⁴C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2% се откриват във фекалиите. Тоталният клирънс на прамипексол е около 500 ml/min, а бъбречният клирънс – приблизително 400 ml/min. 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 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.

Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен в 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 видове 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 за човека не е известно.

Прамипексол не е генотоксичен. При проучвания за канцерогенен 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

Пексимир 0,18 mg таблетки и Пексимир 0,7 mg таблетки съдържат:
Прежелатинизирано царевично нишесте (царевично нишесте 1500)

Манитол

Микрокристална целулоза

Повидон

Талк

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява под 30°C, в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Пексимир 0,18 mg таблетки

А1/А1 блистери, опаковани в картонена кутия с листовка за пациента. Всяка опаковка съдържа 30 таблетки.

Пексимир 0,7 mg таблетки

А1/А1 блистери, опаковани в картонена кутия с листовка за пациента. Всяка опаковка съдържа 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
бул. „Г. М. Димитров” № 1,



гр. София 1172, България
тел.: + 359 2 962 54 54
факс: + 359 2 9603 703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Пексимир 0,18 mg таблетки - 20110103
Пексимир 0,7 mg таблетки - 20110102

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

Дата на първо разрешаване: 10.02.2011
Дата на последно подновяване: 24.02.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни, 2020

