

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Идентификационна таблица на продукта - Приложение 1	
Идентификационна таблица на продукта	20120024/25
Азбучен код	38167-3
Азбучен код	15-06-2017
Оригинален код	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

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

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

Таблетките могат да бъдат разделени на равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- Симптоматично лечение при възрастни на умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойни крака в дози 0,54 mg база (0,75 mg сол) (виж точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Болест на *Parkinson*

Дневната доза се разпределя поравно на 3 отделни приема.



Начално лечение:

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

Схема на дозиране на Прамипрексин чрез повишаване на дозите

Седмица	Дозировка (mg база)	Обща дневна доза (mg база)	Дозировка (mg сол)	Обща дневна доза (mg сол)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,5

При необходимост от по-нататъшно увеличаване на дневната доза, тя трябва да се повишава с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,3 mg база (4,5 mg сол), разделени на 3 равномерни приема.

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

Поддържащо лечение:

Индивидуалната дневна доза трябва да бъде в рамките на 0,264 mg база (0,375 mg сол) до максимална доза 3,3 mg база (4,5 mg сол). В 3 основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,1 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата следва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и появата на нежелани реакции. В клинични проучвания е установен терапевтичен ефект при дневна доза под 1,1 mg база (1,5 mg сол) при 5% от пациентите. При пациенти в напреднал стадий на Паркинсонова болест, при които се налага намаляване дозата на леводопа, са необходими по-високи дози от 1,1 mg база (1,5 mg сол) дневно. По време на повишаване на дозировките и при поддържащо лечение с прамипексол се препоръчва понижаване на дозите на леводопа в съответствие с терапевтичните отговори на отделните пациенти (виж точка 4.5).

Прекратяване на лечението:

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

Пациенти с бъбречни увреждания

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

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min не е необходимо намаляване на дневната доза или на честотата на прилагане.

При пациенти с креатининов клирънс между 20-50 ml/min дневната доза трябва да се разпредели на 2 приема. Лечението трябва да започне с доза 0,088 mg база (0,125 mg сол) 2 пъти дневно (0,176 mg база/0,25 mg сол дневно). 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 лекарственият продукт трябва да се прилага еднократно дневно в начална доза 0,088 mg база (0,125 mg сол). Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1,1 mg прамипексол база (1,5 mg сол).

При влошаване на бъбречната функция по време на поддържащото лечение дневната доза трябва се понижава със съответния процент на намаляване на бъбречния клирънс. Така например, при понижаване на креатининовия клирънс с 30%, дневната доза на прамипексол се понижава с 30%.



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

Пациенти с нарушения на чернодробната функция

Прамипексол се екскретира основно (90%) през бъбреците, поради което не е необходимо да се коригира дозировката му при пациенти с чернодробни нарушения.

Не е изследвана фармакокинетиката на лекарствения продукт при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на лекарствения продукт при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефективност при тях. Употребата на прамипексол при болест на Parkinson няма практическо приложение в педиатричната популация.

Синдром на неспокойни крака

Дозата трябва да се приема еднократно (на един прием) дневно, най-добре вечер, 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 овладяване на симптомите на заболяването и достигане на максимална поддържаща дневна доза от 0,54 mg база (0,75 mg сол).

Схема на дозиране		
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		

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

При спиране на приема на лекарствения продукт за повече от няколко дни, възобновяване на лечението трябва да започне отново с 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), приемът на лекарството 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.

Пациенти с бъбречни увреждания

Елиминирането на прамипексол зависи от функционалното състояние на бъбреците.

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

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

Дозиране при пациенти с нарушения на чернодробната функция

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

Педиатрична популация



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

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 (виж точка 5.1).

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- При пациенти с бъбречни нарушения е необходимо коригиране на дневните дози и интервалите на дозиране (виж точка 4.2).
- При лечение с агонисти на допамина и леводопа могат да се наблюдават като нежелани реакции халюцинации. По време на лечение с прамипексол е необходимо пациентите да бъдат предупреждавани за евентуална поява на халюцинации (предимно зрителни).
- При пациенти с напреднала болест на Паркинсон на комбинирано лечение с леводопа е възможно да се появят дискинезии при първоначалното повишаване на дозата. При появата им е необходимо да се намали дозата на леводопа.
- Приемът на прамипексол се свързва с появата на сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Паркинсон. В редки случаи може да настъпи внезапно заспиване през деня, без пациентът да осъзнава това или без предупредителни признаци. Поради това пациентите трябва да бъдат предупреждени за възможността от поява на подобни състояния и да бъдат посъветвани за особено внимание при шофиране или работа с машини по време на лечението с лекарствения продукт. В отделни случаи е възможно намаляване на дозата или прекратяване на терапията.
- При едновременна употреба на седативни лекарства или алкохол с прамипексол е възможно потенциране на потискащия им ефект, поради което пациентите трябва да бъдат посъветвани за възможни неблагоприятни ефекти в тези случаи (виж точки 4.5, 4.7 и 4.8).
- Нарушения в контрола на импулсите и поява на натрапчиво поведение: патологична склонност към хазарт, повишено либидо и хиперсексуалност се съобщават при пациенти, лекувани с допаминови агонисти за болестта на Паркинсон, включително прамипексол. Затова пациентите и грижещите се за тях трябва да бъдат наясно с факта, че могат да настъпят и други поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите и натрапчивост, като: склонност към преяждане и натрапчиво пазаруване. При необходимост може да се обсъди възможността за намаляване на дозата/постепенно спиране.
- 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 предупреждени за потенциалния риск от развитие на DDS.
- 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. Ако се развият такива симптоми, трябва да се обсъди намаляване на дозата или постепенно спиране на лекарството.
- Пациенти с психични нарушения трябва да се лекуват с агонисти на допамина само в случаи, когато очакваната полза превишава потенциалния риск от приложението им.



Едновременното приложение на антипсихотични лекарства и прамипексол трябва да се избягва (виж точка 4.5).

- По време на лечение с прамипексол се препоръчва периодичен контрол на зрението, а също и при поява на зрителни нарушения.
- С особено внимание прамипексол трябва да се прилага при пациенти с тежки сърдечно-съдови заболявания. Както и при други агонисти на допамина се препоръчва мониториране на артериалното налягане поради риск от ортостатична хипотония, особено в началото на лечението.
- При внезапно спиране на лечението са съобщавани случаи на невролептичен малигнен синдром (виж точка 4.2).

- 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).

- В литературата има данни, които показват, че лечението на Синдром на неспокойни крака с допаминови агонисти може да доведе до влошаване на състоянието. Влошаването се свързва с по-ранното начало на симптоматиката вечер (или дори след обяд), засилване на симптомите и разпростирането им до включване на други крайници. Влошаването на Синдрома на неспокойни крака е специално изследвано в контролирани клинични изпитвания в продължение на 26 седмици. Влошаването се наблюдава при 11,8% от пациентите в групата с прамипексол (N = 152) и 9,4% от пациентите в плацебо групата (N = 149). *Kaplan-Meier* анализ на времето до влошаването не показва значителна разлика между групите на прамипексол и плацебо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- Прамипексол се свързва в незначителна степен с плазмените протеини (< 20%) и в незначителна степен се метаболизира при хора. Поради тези причини не се очакват лекарствени взаимодействия на ниво свързване с плазмени протеини или лекарствен метаболизъм.
- Антихолинергичните средства се подлагат на значителна биотрансформация, поради което възможността за взаимодействието им с прамипексол е ограничена, но няма достатъчно проучвания в това отношение.
- Не са установени фармакокинетични лекарствени взаимодействия на прамипексол със селегилин и леводопа.
- Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол приблизително с 34%, вероятно чрез инхибиране на катионната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради тези причини лекарства, които са инхибитори на този активен механизъм на екскреция през бъбреците или които се екскретират чрез него (например циметидин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, хинин и прокаинамид, амантадин), могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което да се понижи клирънса на единия или и на двата лекарствени продукта. Необходимо е да се има предвид необходимостта от понижаване на дозата на прамипексол при едновременната му употреба с такива лекарства.
- Когато прамипексол се приема в комбинация с леводопа се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозировката на другите антипаркинсонови лекарства, докато се повишава дозата на прамипексол.
- При едновременна употреба на седативни лекарства или алкохол с прамипексол е възможно потискащо на потискащия им ефект, поради което пациентите трябва да бъдат посъветвани за възможни неблагоприятни ефекти в тези случаи (виж точка 4.4, 4.7 и 4.8).
- Необходимо е да се избягва едновременния прием на прамипексол и антипсихотични лекарства (виж точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



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

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Наблюдаваните нежелани реакции са разпределени по честота в съответствие с указанията в MedDRA по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); 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).

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

Болест на Паркинсон

Най-често ($\geq 5\%$) съобщавани нежелани реакции по време на лечението с прамипексол на пациенти с болестта на Паркинсон са: гадене, дискинезия, хипотензия, замаяност, сомнолентност, инсомния, констипация, халюцинации, главоболие и чувство на умора.

Случаите на сънливост се увеличават с повишаване на дневната доза над 1,5 mg прамипексол сол дневно (виж 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.



Инфекции и инфестации

Нечести: пневмония.

Нарушения на ендокринната система

Нечести: нарушена секреция на антидиуретичен хормон¹.

Психични нарушения

Чести: патологични сънища, обърканост, халюцинации, инсомния; нарушения в контрола на импулсите и натрапчиво поведение;

*Нечести:*склонност към преяждане¹, прекомерна склонност към импулсивно-маниакално пазаруване, делириум, налудничавост, хиперфагия¹, хиперсексуалност, разстройство на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство;

Редки: мания.

Нарушения на нервната система

Много чести: замаяност, дискинезия, сънливост;

Чести: главоболие;

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

Нарушения на очите

Чести: зрителни увреждания, вкл. диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота.

Сърдечни нарушения

Нечести: сърдечна недостатъчност¹.

Съдови нарушения

Чести: хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея, хълцане.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене;

Чести: констипация, повръщане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: реакции на свръхчувствителност, пруритус, обрив.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора, периферен оток;

С неизвестна честота: синдром на отнемане на допаминов агонист, включващ апатия, безпокойство, депресия, умора, изпотяване и болка.

Изследвания:

Чести: намаляване на телесното тегло, включително намален апетит;

Нечести: покачване на теглото.

¹ 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 отклинични изпитвания на 2 762 пациенти с Болестта на Parkinson, лекувани с прамипексол.

Синдром на неспокойни крака

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти със Синдром на неспокойни крака, лекувани с прамипексол, са гадене, главоболие, замаяност и умора. Гадене и умора се



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

Инфекции и инфестации

Нечести: пневмония¹.

Нарушения на ендокринната система

Нечести: нарушена секреция на антидиуретичен хормон¹.

Психични нарушения

Чести: патологични сънища, безсъние;

Нечести: поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапливост като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт¹, обърканост, налудничавост¹, халюцинации, хиперфагия¹, нарушение на либидото, параноя¹, безпокойство, делириум, мания.

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, главоболие, сънливост;

Нечести: амнезия¹, дискинезия, хиперкинезия¹, епизоди на внезапно заспиване, синкоп.

Нарушения на очите

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

Сърдечни нарушения

Нечести: сърдечна недостатъчност.¹

Съдови нарушения

Нечести: хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея, хълцане.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене;

Чести: запек, повръщане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: реакции на свръхчувствителност, сърбеж, обрив.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: умора;

Нечести: периферен оток;

С неизвестна честота: синдром на отнемане на допаминов агонист, включващ апатия, безпокойство, депресия, умора, изпотяване и болка.

Изследвания

Нечести: намаляване на телесното тегло, включително намален апетит, покачване на теглото.

¹ 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 1 395 пациенти със Синдром на неспокойни крака, лекувани с прамипексол.

Сънливост



Прамипексол се свързва с появата на сънливост и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (виж също точка 4.4).

Нарушения в либидото (виж също точка 4.4.)

При лечението с прамипексол може да се наблюдава нарушение на либидото (повишаване или понижаване).

Нарушения в контрола на импулсите и натрапчиво поведение

За пациентите, лекувани с допаминови агонисти за болестта на Паркинсон, вкл. прамипексол в особено високи дози, са докладвани признаци на патологична склонност към хазарт, повишено либидо и хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане, които обикновено са обратими при намаляване на дозата или прекратяване на лечението (виж също 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 нарушения в контрола на импулсите включват допаминергично лечение и по-високи дози на допаминергично лечение, по-млада възраст (≤ 65 години), безбрачие и съобщена фамилна анамнеза за склонност към хазарт.

Синдром на отнемане на допаминев 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

В клинични проучвания и пост-маркетингов опит сърдечна недостатъчност е докладвана при пациенти с прамипексол. Във фармакоепидемиологично проучване употребата на прамипексол се свързва с повишен риск от сърдечна недостатъчност, в сравнение с неизползването на прамипексол (наблюдаваната 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: +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит за случаи на предозиране.

Симптоми:

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

Лечение:

Специфичен антидот не е установен. При предозиране се провеждат общоприети мероприятия – стомашна промивка, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен, мониторинг на жизненоважни функции. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система е възможно приложение на невролептици.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

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

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

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 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

Клинични проучвания при болест на Parkinson

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Паркинсон. Проведени са контролирани клинични проучвания, включващи 1800 пациенти в стадий на заболяване I-IV по *Hoehn* и *Yahr*. Извън тях, около 1000, които са били в напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от двигателни усложнения. Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала болест на Паркинсон се поддържа за период от 6 месеца в контролирани клинични проучвания. В отворени допълнителни проучвания за период от 3 години не са отбелязани признаци на понижение на ефикасността. В контролирано двойно-сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, началната терапия с прамипексол значимо отлага настъпването на двигателните усложнения и сравнено с началната терапия с леводопа редуцира тяхната поява. Това отлагане на двигателните усложнения при прамипексол следва да се балансира спрямо по-голямо 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 в групата с прамипексол. Въпреки това, не е имало значителна разлика по време на поддържащата фаза. Тези данни трябва да се имат предвид при започване на лечението с прамипексол при пациенти с болест на Паркинсон.

Клинични проучвания при Синдром на неспокойни крака

Ефикасността на прамипексол е оценена в 4 плацебо-контролирани клинични проучвания при приблизително 1 000 пациенти с умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойни крака. Ефикасността е демонстрирана в контролирани проучвания при пациенти, лекувани до 12 седмици. Поддържането на ефекта не е достатъчно изследвано.

Първичните крайни резултати за ефикасност са средната разлика от началните стойности, измерена по Оценъчната скала на Синдром на неспокойните крака (IRLS) и по Общо клинично впечатление за подобрението (CGI-I). И за двете първични крайни точки са наблюдавани статистически значими разлики в групите на прамипексол с дози 0,25 mg, 0,5 mg и 0,75 mg в сравнение с плацебо. След 12 седмици на лечение началните стойности по IRLS резултат са подобрили 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, $p < 0,0001$). Стойности на отговор по CGI-I (подобрена, много подобрена) са 51,2% и 72% съответно за плацебо и прамипексол.



прамипексол (разлика 20% CI 95%; 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$). Ефикасността е наблюдавана след първата седмица на лечение с 0,088 mg база (0,125 mg сол) дневно.

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

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).

Клинична ефикасност и безопасност при синдром на Tourette

Ефикасността на прамипексол (0,0625-0,5 mg на ден) при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години със синдром на Tourette, е оценена чрез 6-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано изпитване с променлива доза. Рандомизирани са общо 63 пациенти (43 на прамипексол, 20 на плацебо). Първичната крайна точка е промяната на Общия тик скор (Total Tic Score (TTS)) по Скалата Yale за глобалната тежест на тиковите (Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)), в сравнение с изходното ниво. Не е установена разлика между прамипексол и плацебо както по отношение на първичната крайна точка, така и по отношение на никоя от вторичните крайни точки за ефикасност, включително Общия YGTSS скор, Общото впечатление на пациента за подобрене (Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)), Клиничното общо впечатление за подобрене (Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)), или Клиничните общи впечатления за тежестта на заболяването (Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S)). Нежелани събития, възникнали при най-малко 5% от пациентите в групата на прамипексол, и по-чести при пациентите лекувани с прамипексол, в сравнение с пациентите на плацебо, са: главоболие (27,9%, плацебо - 25%), сънливост (7,0%, плацебо - 5,0%), гадене (18,6%, плацебо - 10,0%), повръщане (11,6%, плацебо - 0,0%), болка в горната абдоминална област (7,0%, плацебо - 5,0%), ортостатична хипотония (9,3%, плацебо - 5,0%), 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 (виж точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прамипексол се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е по-висока от 90%. Максималните плазмени концентрации се достигат между 1-3 час.

Прамипексол се характеризира с линейна кинетика. Храната не оказва влияние върху степента на резорбцията на прамипексол, но забавя нейната скорост.

Прамипексол е с линейна кинетика и с малки различия в плазмените концентрации при различните пациенти.

Разпределение

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

Биотрансформация

Метаболизира се в незначителна степен при хора.



Елиминиране

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Експерименталните проучвания върху животни при многократно приложение показват, че прамипексол влияе на централната нервна система и репродуктивността при женските видове. Това по всяка вероятност е свързано с изразените фармакодинамични свойства на прамипексол. В експериментални проучвания върху малки прасенца е установен хипотензивен ефект и ускоряване на сърдечната честота при приложението на прамипексол. Тенденция за хипотензивен ефект е наблюдавана и в опитите върху маймуни.

Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При тези животни 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 на процеса при хора е неизвестно.

Прамипексол не притежава генотоксичен потенциал. В опити върху мъжки плъхове е наблюдавана хиперплазия на лайдигиеви клетки и поява на аденоми. Няма доказателства за подобни промени при хора.

При плъхове-албиноси е установено развитие на дегенеративни промени в ретината при приложението на прамипексол в дози 2 mg/kg и по-високи. Подобни промени не са били установени при пигментирани плъхове и не са наблюдавани при 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки-албиноси.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прежелатинизирано царевично нишесте (1500)

Манитол (E421)

Микрокристална целулоза

Повидон

Талк

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



Прамипрексин 0,18 mg таблетки

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

Прамипрексин 0,7 mg таблетки

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Прамипрексин 0,18 mg таблетки: 20120074
Прамипрексин 0,7 mg таблетки: 20120075

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

Прамипрексин 0,18 mg таблетки: 02.02.2012/23.01.2017
Прамипрексин 0,7 mg таблетки: 02.02.2012/23.01.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април, 2017

