

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	200 90335-
Разрешение №	66790 / 11-10-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕДОПЕКСОЛ 0,18 mg таблетки
MEDOPEXOL 0.18 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Внимание:

Дозите прамипексол, публикувани в литературата се отнасят за неговата сол. Поради това, дозите ще бъдат изразявани по-долу като прамипексол база и като прамипексол под формата на сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Концентрация (mg база)	Външен вид
0,18 mg	Бели, двойноизпъкнали, продълговати таблетки с делителна черта от двете страни (размери: 8mm × 4mm приблизително).

Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

МЕДОПЕКСОЛ е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на идиопатична болест на Паркинсон самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става непостоянен и се наблюдават флуктуации в терапевтичния ефект (флуктуации при изчерпване на дозата или "on off" флуктуации).

МЕДОПЕКСОЛ 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

За дози, които не могат да се постигнат с МЕДОПЕКСОЛ, са налични други концентрации на други лекарствени продукти, които съдържат прамипексол.

Дозировка

Болест на Паркинсон

Дневната доза се разпределя поравно на три отделни приема.

Начално лечение



Дозировката трябва постепенно да се повишава, като се започне с 0,264 mg база (0,375 mg сол) дневно, след което се увеличава на всеки 5 - 7 дни. Ако при пациента не се установяват непоносими нежелани лекарствени реакции, дозата следва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

Схема на дозиране на МЕДОПЕКСОЛ 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	1,50

Ако се налага по-нататъшно увеличаване на дозата, дневната доза следва да се повишава с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,3 mg база (4,5 mg сол).

Все пак трябва да се отбележи, че случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,5 mg (сол) на ден (вижте точка 4.8).

Поддържащо лечение

Индивидуалната доза прамипексол трябва да бъде в рамките на 0,264 mg база (0,375 mg сол) до максимална доза 3,3 mg база (4,5 mg сол) дневно. По време на основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,1 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата следва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и появата на нежелани реакции. В клинични изпитвания около 5% от пациентите са получавали дози под 1,1 mg база (1,5 mg сол). При напреднала болест на Паркинсон дози прамипексол по-високи от 1,1 mg база (1,5 mg сол) на ден може да са подходящи за болни, при които ще бъде намалявана дозата на леводопа. Препоръчва се дозировката на леводопа да се понижава както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с МЕДОПЕКСОЛ, в зависимост от реакциите на отделните пациенти (вижте 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 (вижте 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 (вижте точка 4.4).

Пациенти с бъбречни увреждания

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. За започване на лечението се препоръчва следната схема на дозиране:

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

При пациенти с креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min, началната дневна доза МЕДОПЕКСОЛ трябва да се разпредели в два отделни приема, като се започне с 0,088 mg база (0,125 mg сол) два пъти дневно (0,176 mg база/0,25 mg сол дневно). Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1,57 mg прамипексол база (2,25 mg сол).

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



Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, дневната доза на МЕДОПЕКСОЛ 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 МЕДОПЕКСОЛ трябва да бъде понижена с 30%. Дневната доза може да се раздели на два отделни приема при креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min и да се приема еднократно при креатининов клирънс под 20 ml/min.

Пациенти с чернодробни увреждания

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като приблизително 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 МЕДОПЕКСОЛ при деца под 18 години не са установени. Употребата на МЕДОПЕКСОЛ при показание болест на Паркинсон няма практическо приложение в педиатричната популация.

Синдром на неспокойните крака

Препоръчителната начална доза МЕДОПЕКСОЛ 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). Трябва да се използва най-ниската ефективна доза (вж. точка 4.4 „Влошаване на синдрома на неспокойните крака“).

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

Степента на повлияване на пациента трябва да се оцени след 3 месеца 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), МЕДОПЕКСОЛ 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 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 приблизително 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците.

Педиатрична популация

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

Синдром на Турет

Педиатрична популация

МЕДОПЕКСОЛ не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години, тъй като ефикасността и безопасността при тази популация не са установени. МЕДОПЕКСОЛ не трябва да бъде прилаган на деца или юноши за Синдром на Турет, поради отрицателното съотношение полза/ риск при това заболяване (вижте точка 5.1).

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

Халюцинации

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

Дискинезия

При напреднала болест на Паркинсон при комбинирано лечение с леводопа е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата МЕДОПЕКСОЛ. При появата им 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 (синдром на Pisa) 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 допаминергичната медикация 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 през деня, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупреждени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на терапия с МЕДОПЕКСОЛ. 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



прекръпяване 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 (вижте точка 4.5, точка 4.7 и точка 4.8).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати, че могат да се появят поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително МЕДОПЕКСОЛ. 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 (вижте 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 прекръпяване 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, изпотпяване и болка и не се повлияват от леводопа. Преди постепенно намаляване и прекръпяване на приема на прамипексол пациентите трябва да бъдат информирани за възможните симптоми на отнемане. По време на постепенно намаляване и прекръпяване 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 на Синдрома на неспокойните крака

Лечението на Синдрома на неспокойните крака с прамипексол може да доведе до влошаване. Влошаването се свързва с по-ранно начало на симптоматиката вечер (или дори през нощта) и увеличаването на симптомите и разпростирането им до включване на други крайници.



Рискът от влошаване може да се повиши при по-висока доза. Преди лечение пациентите трябва да бъдат информирани, че е възможно да възникне влошаване и трябва да бъдат посъветвани да се свържат с лекаря си, ако получат симптоми на влошаване. Ако има подозрение за влошаване, трябва да се обсъди коригиране на дозата до най-ниската ефективна доза или спиране на приема на прамипексол (вж. точка 4.2 и 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързване с плазмения протеин

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

Комбинация с леводопа

Когато МЕДОПЕКСОЛ 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 МЕДОПЕКСОЛ.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вижте точка 4.4, точка 4.7 и точка 4.8).

Антипсихотични лекарствени продукти

Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вижте 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 (вижте точка 5.3). МЕДОПЕКСОЛ не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на фетуса.

Кърмене

Тъй като лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин, при хора се очаква спиране на кърмата. Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на прамипексол в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с активното вещество радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата.

Тъй като липсват данни при хора, МЕДОПЕКСОЛ не бива да се прилага в периода на кърмене. При наложителна употреба, трябва да се преустанови кърменето.



Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Възможна е поява на халюцинации или сънливост.

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на анализи на сборни плацебо контролирани проучвания, в които са участвали 1923 пациенти на прамипексол и 1354 пациента на плацебо, нежелани лекарствени реакции са съобщавани често и в двете групи. 63% от пациентите на прамипексол и 52% от пациентите на плацебо съобщават поне една нежелана лекарствена реакция.

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

В рамките на системно-органичните класове нежеланите лекарствени реакции са изброени според честотата (броят 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 (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

Най-чести нежелани реакции при Паркинсонова болест

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с болест на Паркинсон, по-често при лечение с прамипексол в сравнение с плацебо са гадене, дискинезия, хипотония, замаяност, сънливост, безсъние, запек, халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост нарастват при дози по-високи от 1,5 mg прамипексол сол на ден (вижте 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 прамипексол.

Таблица 1: Болест на Паркинсон

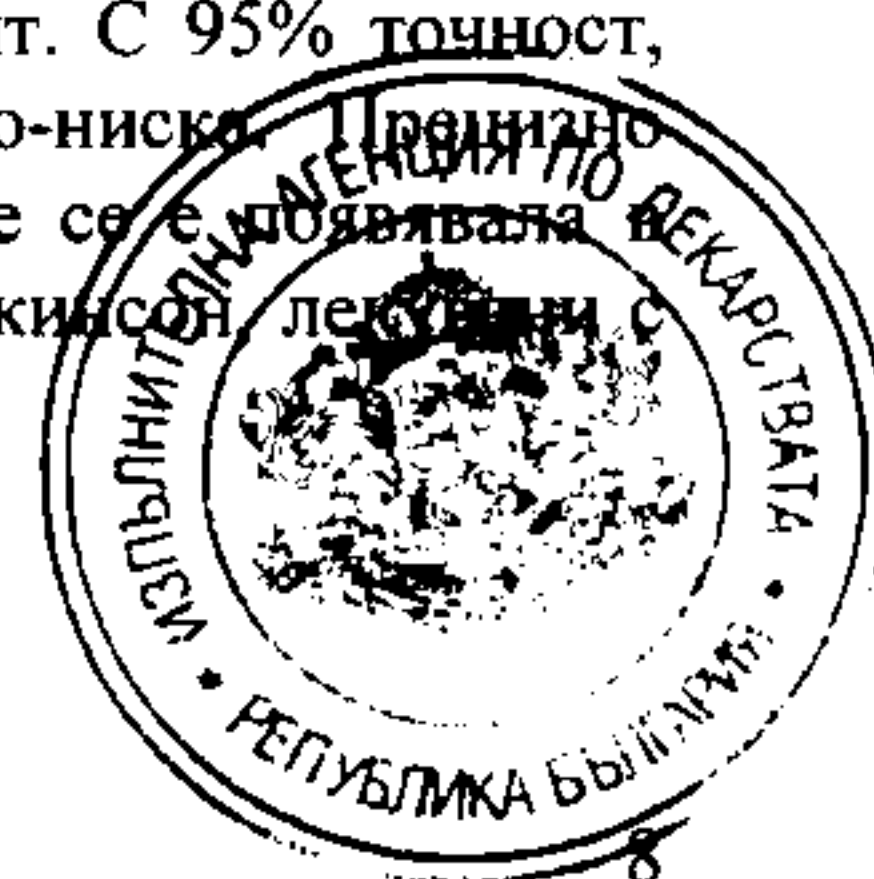
Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония
Нарушения на ендокринната система	



Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости, обърканост, халюцинации, безсъние
Нечести	склонност към преяждане ¹ , прекомерна склонност към пазаруване, налудничавост, хиперфагия ¹ , хиперсексуалност, нарушение на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство, делириум
Редки	мания
Нарушения на нервната система	
Много чести	замаяност, дискинезия, сънливост
Чести	главоболие
Нечести	амнезия, хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Чести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Чести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръхчувствителност, сърбеж, обрив
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	
Редки	спонтанна ерекция на пениса
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	понижаване на теллото, включително понижен апетит
Нечести	покачване на теллото

¹ Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честотата 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 появявала в базата данни от клинични изпитвания на 2 762 пациенти с болестта на Паркинсон, лекувани с прамипексол.

Синдром на неспокойни крака, най-чести нежелани събития



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 неспокойни крака

Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония ¹
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	нарушена секреция на антидиуретичен хормон ¹
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, безсъние
Нечести	поведенчески симптоми на нарушения в контролирането на импулсите и натрапчивости като склонност към преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, хиперсексуалност и патологична склонност към хазарт ¹ , обърканост, налудничавост ¹ , халюцинации, хиперфагия ¹ , нарушение на либидото, параноя ¹ , безпокойство, мания ¹ , делириум ¹
Нарушения на нервната система	
Много чести	Влошаване на синдрома на неспокойните крака
Чести	замаяност, главоболие, сънливост
Нечести	амнезия ¹ , дискинезия, хиперкинезия ¹ , епизоди на внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
Нечести	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	
Нечести	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
Нечести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръхчувствителност, сърбеж, обрив
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	
Редки	спонтанна ерекция на пениса
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	понижаване на теглото, включително понижен апетит, покачване на теглото

¹ Тази нежелана реакция е наблюдавана по време постмаркетинговия опит. С 95% точност, Групата на честотата 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 появявала в базата данни от клинични изпитвания на 1 395 пациенти със синдром на неспокойни 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 (вижте също точка 4.4).

Нарушения в либидото

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

Нарушения в контрола на импулсите

Патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене и пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително МЕДОПЕКСОЛ (вижте точка 4.4).

В ретроспективен скрининг на представителна извадка и проучване случай-контрола, включващи 3090 пациенти с Паркинсонова болест, 13,6% от всички пациенти, подложени на допаминергично лечение или не-допаминергично лечение имат симптоми на нарушение в контрола на импулсите в периода на последните шест месеца. Наблюдаваните прояви включват патологична склонност към хазарт, прекомерна склонност към пазаруване, компулсивно преяждане и натрапчиво сексуално поведение (повишена сексуалност). Възможните независими рискови фактори за нарушения в контрола на импулсите включват допаминергично лечение и по-високи дози на допаминергично лечение, по-млада възраст (≤ 65 години), безбрачие и съобщена фамилна анамнеза за склонност към хазарт.

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 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 лекарството 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с тежки случаи на предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, съответстващи на фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, възбуда и хипотония. Не е установен антидот при предозиране с допаминов агонист. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система може да се приложат невролептици. При предозиране може да са необходими общи поддържащи мероприятия в комбинация със стомашна промивка, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D2 субгрупата на 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 пролактин. При клинично изпитване със здрави доброволци, в което прамипексол таблетки с удължено освобождаване е титриран по-бързо (на всеки 3 дни) от препоръчаните 3,15 mg прамипексол база (4,5 mg сол) на ден, е наблюдавано повишаване на кръвното налягане и ускоряване на сърдечния ритъм. Такива ефекти не се наблюдават при изпитване с пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност при болест на Паркинсон

При пациентите прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Паркинсон. 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 Паркинсон се поддържа в контролирани клинични проучвания за период от около шест месеца. В отворени доплъжителни



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

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

Педиатрична популация

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

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 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 в една или повече подгрупи на педиатричната популация при Синдром на неспокойните крака (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Клинична ефикасност и безопасност при Синдром на Турет



Ефикасността на прамипексол (0,0625 – 0,5 mg на ден) при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години със Синдром на Турет е оценена чрез 6-седмично, двойнослепо, 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 Йеил за глобална тежест на тикове (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%), 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 (вижте точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прамипексол се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е повече от 90% и максимални плазмени концентрации се достигат между 1 и 3 часа. Приемът с храна не намалява степента на абсорбция на прамипексол, но понижава нейната скорост. Прамипексол е с линейна кинетика и с малки различия в плазмените концентрации при различните пациенти.

Разпределение

Свързването на прамипексол с протеините при хора е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (около 8 пъти по-високи от тези в плазмата).

Биотрансформация

Прамипексол се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

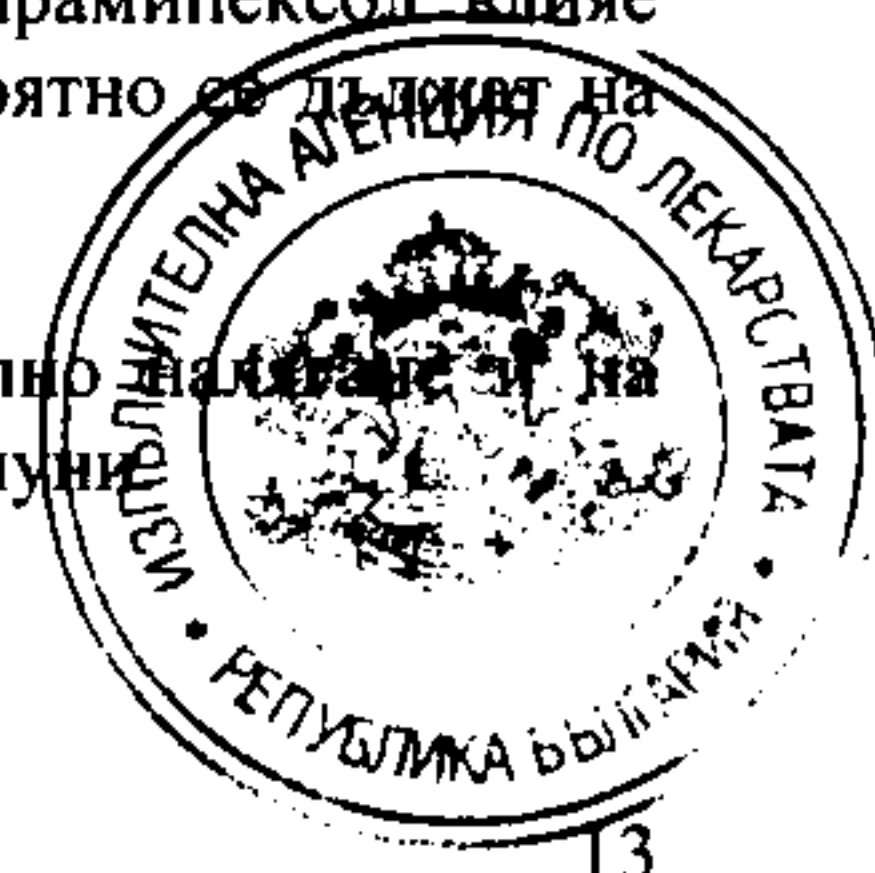
Елиминиране

Основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на непроменен прамипексол. Приблизително 90% от белязаната с ¹⁴C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2% се откриват във фекалиите. Тоталният клирънс на прамипексол е около 500 ml/min, а бъбречният клирънс - приблизително 400 ml/min. Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при пациенти в старческа възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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



Потенциалният ефект на прамипексол по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на прамипексол по отношение на бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени.

При плъхове е наблюдавано забавяне на половото развитие (т.е. разделяне на препуциума и вагинално отваряне). Значението на процеса при хора не е известно.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е 421)
Царевично нишесте
Хидроксипропилцелулоза
Силициев диоксид, безводен,
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, за да се предпазва от светлина.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките се доставят в блистерни опаковки (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium блистери) с 10 таблетки.

Картонената кутия съдържа 3 или 10 блистера (30 или 100 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos street, 3011, Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20090335

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 13 юли 2009 г.

Дата на последно подновяване: 4 май 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/ 2024

