

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Прамипексол Сандоз 0,18 mg таблетки
Pramipexole Sandoz 0,18 mg tablets

Прамипексол Сандоз 0,7 mg таблетки
Pramipexole Sandoz 0,7 mg tablets

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20090793/82
Разрешение №	35217-8 / 05-08-2019
Собрание №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Прамипексол Сандоз 0,18 mg таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,18 mg прамипексол (като 0,25 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат).

Прамипексол Сандоз 0,7 mg таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,7 mg прамипексол (като 1,0 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат).

Забележка:

Дозировките на прамипексол, както са обявени в литературата, се отнасят за солите на прамипексол.

Затова дозировките по-долу ще бъдат представяни както за прамипексол база, така и за прамипексол сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Прамипексол Сандоз 0,18 mg таблетки:

Бели до кремави, необвити, с овална форма таблетки с делителна черта от двете страни. Таблетките могат да бъдат разделени на две равни дози.

Прамипексол Сандоз 0,7 mg таблетки:

Бели до кремави, необвити, с кръгла форма таблетки с делителна черта от двете страни. Таблетките могат да бъдат разделени на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Прамипексол Сандоз е показан при възрастни за лечение на признаци и симптоми на идиопатична болест на Паркинсон, самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на болестта, през късните стадии, когато ефектът на леводопа се изчерпва или става непостоянен и настъпват флукуации в терапевтичния ефект (в края на дозовия интервал или "on off" флукуации).

4.2 Дозировка и начин на приложение



Болест на Паркинсон

Дневната доза се прилага в равни единични дози 3 пъти дневно.

Начално лечение

Дозите трябва да се повишават постепенно от начална доза 0,264 mg база (0,375 mg сол) дневно и след това да се повишават на всеки 5 - 7 дни. Ако пациентите не изпитват непоносими нежелани реакции, дозата трябва да се титрира до достигане на максимален терапевтичен ефект.

Схема за повишаване на дозата на прамипексол				
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 е необходимо последващо повишаване на дозата, дневната доза следва да се повишава с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална доза 3,3 mg база (4,5 mg сол) дневно.

Трябва да се отбележи, обаче, че честотата на сънливост се повишава при дози по-високи от 1,5 mg (от солта) дневно (виж точка 4.8).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната доза трябва да бъде в диапазона от 0,264 mg база (0,375 mg сол) до максимум 3,3 mg база (4,5 mg сол) дневно. По време на основни проучвания с повишаване на дозата, началото на ефекта е наблюдаван при дневна доза 1,1 mg база (1,5 mg сол). Допълнителни корекции на дозата трябва да се правят въз основа на клиничния отговор и наличието на нежелани реакции. В клинични проучвания приблизително 5% от пациентите са получавали лечение с дози под 1,1 mg база (1,5 mg сол). При напреднали случаи на болестта на Паркинсон дози по-високи от 1,1 mg база (1,5 mg сол) дневно може да бъдат от полза при пациенти, при които се планира намаляване на дозировката на леводопа. Препоръчва се дозата на леводопа да се понижава, както в хода на повишаване на дозата на прамипексол, така и при поддържащо лечение с прамипексол, в зависимост от реакциите на отделния пациент (виж т.4.5).

Преустановяване на лечението:

Внезапното преустановяване на допаминергична терапия може да доведе до развитие на малигнен невролептичен синдром. Поради това дозата на прамипексол трябва да се понижава със стъпки от 0,54 mg база (0,75 mg сол) дневно докато дневната доза се понижи до 0,54 mg база (0,75 mg сол). Впоследствие дозата трябва да се понижи с 0,264 mg база (0,375 mg сол) дневно (виж точка 4.4).

Дозирание при пациенти с бъбречно увреждане:

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. Предлага се следната схема за дозирание при започване на лечението:

Пациентите с креатининов клирънс над 50 ml/min не се нуждаят от намаляване на дневната доза или честотата на прием.

При пациенти с клирънс на креатинина между 20 и 50 ml/min, началната дневна доза на прамипексол трябва да раздели в два отделни приема, започвайки с 0,088 mg база (0,125 mg сол) двукратно дневно (0,176 mg база/0,25 mg сол дневно). Не трябва да се повишава 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 прамипексол трябва да се прилага като еднократна доза, започвайки с 0,088 mg база (0,125 mg сол) дневно. Не трябва да се превишава максималната дневна доза от 1,1 mg прамипексол база (1.5 mg сол).

Ако в хода на поддържащата терапия бъбречната функция се влоши, намалете дневната доза на прамипексол със същия процент, с който се е понижил клирънса на креатинина, т.е. ако креатининовия клирънс намалява с 30%, то намалете дневната доза на прамипексол с 30%. Дневната доза може да бъде приложена като две отделни дози, ако клирънса на креатинина е между 20 и 50 ml/min и като еднократна доза, ако клирънса на креатинина е под 20 ml/min.

Дозиране при пациенти с чернодробно увреждане

Коригиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност вероятно не се налага, тъй като приблизително 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците. Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на прамипексол, обаче, не е изследвано.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на прамипексол при деца под 18-години не е установена. Прамипексол не е приложим за употреба в педиатричната популация по показание болест на Паркинсон.

Синдром на Турет

Педиатрична популация

Употребата на прамипексол не се препоръчва при деца и подрастващи под 18 години поради липса на данни за ефикасността и безопасността в тази популация. Прамипексол не трябва да се прилага при деца и възрастни със синдром на Турет поради неблагоприятно съотношение полза-риск при това нарушение (виж т.5.1).

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат през устата, с вода, независимо от приема на храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва прамипексол при пациент с болест на Паркинсон и бъбречно увреждане, се препоръчва понижаване на дозата в съответствие с точка 4.2.

Халюцинации

Халюцинациите са познати като нежелани реакции при лечение с допаминови антагонисти и леводопа. Пациентите трябва да бъдат информирани, че могат да настъпят халюцинации (предимно зрителни).

Дискинезия

При напреднала фаза на болестта на Паркинсон при комбинирано лечение с леводопа в хода на началното титриране на дозата на прамипексол могат да настъпят дискинезии. При поява на дискинезии трябва да се намали дозата на леводопа.

Епизоди на внезапно заспиване и сомнолентност

Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болестта на Паркинсон. Рядко се съобщава за внезапно заспиване по време на ежедневни дейности, в някои случаи без пациентът да осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат информирани за това и да бъдат посъветвани да



изострят вниманието си при шофиране или работа с машини в хода на лечението с прамипексол. Пациентите, при които се регистрира сомнолентност и/или епизоди на внезапно заспиване, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Нещо повече, трябва да се обсъди понижаване на дозата или преустановяване на лечението. Поради възможни адитивни ефекти, е необходимо повишено внимание, когато пациентите приемат други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол (виж точки 4.5, 4.7 и 4.8).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно мониториран за поява на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и лицата, които се грижат за тях, трябва да бъдат предупредени, че нарушенията в контрола на импулсите включват симптоми като патологично увлечение към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, прекомерна склонност към харчене или пазаруване, преяждане и компулсивно приемане на храна могат да възникнат при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително и прамипексол. Трябва да се обсъди понижаване на дозата/постепенно преустановяване на лечението, ако се появят подобни симптоми.

Мания и делириум

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на мания и делириум. На пациентите и хората, които се грижат за тях, трябва да се обясни, че мания и делириум могат да възникнат при пациенти, лекувани с прамипексол. При проява на такива симптоми трябва да се обсъди намаляване на дозата или постепенно спиране.

Пациенти с психотични нарушения

Пациентите с психотични нарушения трябва да бъдат лекувани с допаминови агонисти само ако очакваните ползи надвишават потенциалните рискове. Трябва да се избягва едновременното приложение на антипсихотични лекарствени продукти с прамипексол (виж точка 4.5).

Офталмологични прегледи

Препоръчва се провеждане на очни прегледи през определени интервали или при настъпване на зрителни нарушения.

Тежко сърдечно-съдово заболяване

Необходимо е повишено внимание в случаите на тежко сърдечно-съдово заболяване. Препоръчва се да се мониторира артериалното налягане, особено в началото на лечението поради общия риск от постурална хипотония свързана с допаминергичната терапия.

Невролептичен малигнен синдром

Симптоми, насочващи към малигнен невролептичен синдром, са съобщавани при внезапно преустановяване на допаминергична терапия (виж точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързване с плазмените протеини

Прамипексол се свързва с плазмените протеини в много малка (< 20%) степен и при хора претърпява незначителна биотрансформация. Поради това взаимодействията с други лекарствени продукти, които повлияват свързването с плазмените протеини или елиминирането посредством биотрансформация са малко вероятни. Тъй като антихолинергичните лекарства се елиминират главно чрез биотрансформация, възможността за взаимодействия с тях е ограничена, но няма изследвания в тази насока. Липсва взаимодействие на фармакокинетично ниво със селегилин и леводопа.

Инхибитори/компетитори на пътя на активно елиминиране през бъбреците



Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол с приблизително 34%, вероятно чрез инхибиране на секреторната транспортна система за катиони на бъбречните тубулни клетки. По тази причина лекарствени продукти, които са инхибитори на този активен бъбречен механизъм на елиминиране или се елиминират по този механизъм като циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатина, хинин и прокаинамид, могат да взаимодействат с прамипексол, което да доведе до понижаване на клирънса на прамипексол. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с прамипексол е необходимо да се обмисли понижаване на дозата на прамипексол.

Комбинация с леводопа

Когато прамипексол се прилага в комбинация с леводопа, се препоръчва дозата на леводопа да се понижи, а дозата на други антипаркинсонови лекарствени продукти да се поддържа постоянна докато се повишава дозата на прамипексол.

Поради вероятността от нежелани лекарствени реакции е необходимо повишено внимание, когато пациентите приемат други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол (виж точки 4.4., 4.7 и 4.8).

Антипсихотични лекарствени продукти

Едновременното приложение на антипсихотични лекарствени продукти с прамипексол трябва да се избягва (виж точка 4.4), напр. ако могат да се очакват антагонистични ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът върху бременността и кърменето при хора не е изследван. Прамипексол не е тератогенен при плъхове и зайци, но е ембриотоксичен при плъхове в дози токсични за майката (виж точка 5.3). Прамипексол не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост, т.е. ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Тъй като при хора лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин се очаква потискане на лактацията. Екскрецията на прамипексол в кърмата при хора не е изследвана. При плъхове концентрацията на свързаната с активната субстанция радиоактивност е по-висока в кърмата, отколкото в плазмата. Поради липсата на данни при хора прамипексол не трябва да се използва по време на кърмене. Ако приложението му, обаче, е неизбежно кърменето трябва да се преустанови.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания относно фертилитета при хората. При проучвания при животни, прамипексол повлиява цикличността на половата активност и намалява фертилитета при женските, както е обичайно за допаминовите агонисти. Въпреки това, тези проучвания не показват директни или индиректни неблагоприятни ефекти по отношение на мъжката фертилност.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Прамипексол Сандоз може да окаже голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Възможни са халюцинации или сънливост.

Пациентите, лекувани с прамипексол и проявяващи сънливост и/или епизоди на внезапно заспиване трябва да бъдат информирани да се въздържат от шофиране или участие в дейности, при които нарушената бдителност може да изложи тях или околните на риск от сериозно



увреждане или смърт (напр. работа с машини) до отшумяване на тези рецидивиращи епизоди и сънливостта (виж също точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Очаквани нежелани събития

При приложение на прамипексол се очакват следните нежелани реакции: необичайни сънища, амнезия, поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите и натрапчивости като компулсивно преяждане и прекомерна склонност към пазаруване, повишена сексуалност и патологична склонност към хазарт, сърдечна недостатъчност, обърканост, запек, налудности, замаяност, дискинезии, диспнея, умора, халюцинации, главоболие, хълцане, хиперкинезии, хиперфагия, хипотония, неправилна секреция на антидиуретичен хормон, безсъние, нарушения на либидото, гадене, параноя, периферен оток, сърбеж, обрив и други прояви на свръхчувствителност; безпокойство, сънливост, епизоди на внезапно заспиване, синкоп, зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота, повръщане, понижаване на телото, включително намален апетит, покачване на телото.

Според анализа от сборни плацебо контролирани проучвания, обхващащи общо 1 923 пациенти, провеждащи лечение с прамипексол и 1 354 пациенти, приемащи плацебо, нежелани лекарствени реакции често се съобщават и в двете групи. 63% от пациентите, приемащи прамипексол и 52% от пациентите, приемащи плацебо съобщават за поне една нежелана лекарствена реакция.

Таблица 1 показва честотата на нежеланите лекарствени реакции в плацебо контролирани клинични проучвания при пациенти с болестта на Паркинсон. Нежеланите лекарствени реакции описани в таблиците са онези събития, които настъпват при 1% или повече от пациентите провеждащи лечение с прамипексол и се съобщават значително по-често при пациенти приемащи прамипексол, отколкото при приемащите плацебо, или когато събитието се счита за клинично свързано. Все пак по-голямата част от честите нежелани реакции са леко до умерено тежко изразени, те обичайно се изявяват рано в хода на лечението и повечето имат тенденция да отшумяват дори при продължаване на терапията.

Според системно-органната класификация, нежеланите реакции са изброени по честота (брой пациенти, при които се очаква да се прояви реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Най-чести нежелани събития при Паркинсонова болест

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани лекарствени реакции при пациенти с болестта на Паркинсон, които се съобщават по-често при лечение с прамипексол в сравнение с плацебо са гадене, дискинезия, хипотония, замаяност, сомнолентност, безсъние, запек, халюцинации, главоболие и умора. Честотата на сомнолентността се увеличава при дози по-високи от 1,5 mg/дневно (виж точка 4.2). По-честа нежелана лекарствена реакция в комбинация с леводопа е дискинезия. Хипотонията може да се изяви в началото на лечението особено, ако дозата на прамипексол се титрира прекалено бързо.

Таблица 1: Болест на Паркинсон

Системо-органи класове	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации	
Нечести	пневмония
Ендокринни нарушения	
Нечести	неправилна секреция на антидиуретичен хормон
Психични нарушения	
Чести	необичайни сънища, поведенчески симптоми на



	нарушения в контрола на импулсите и натрапчивости, обърканост, халюцинации, безсъние
<i>Нечести</i>	компулсивно преяждане, прекомерна склонност към пазаруване, налудност, хиперфагия ¹ , хиперсексуалност, нарушение на либидото, параноя, патологична склонност към хазарт, безпокойство, делириум
<i>Редки</i>	мания
Нарушения на нервната система	
<i>Много чести</i>	замаяност, дискинезия, сомнолентност
<i>Чести</i>	главоболие
<i>Нечести</i>	амнезия, хиперкинезия, внезапно заспиване, синкоп
Нарушения на очите	
<i>Чести</i>	зрително нарушение, включително диплопия, замъглено виждане и намалена зрителна острота
Сърдечни нарушения	сърдечна недостатъчност ¹
Съдови нарушения	
<i>Чести</i>	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Нечести</i>	диспнея, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Много чести</i>	гадене
<i>Чести</i>	запек, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Нечести</i>	свръхчувствителност, сърбеж, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Чести</i>	умора, периферен оток
Изследвания	
<i>Чести</i>	понижаване на телото, включително намален апетит
<i>Нечести</i>	повишаване на телесното телло

¹ Тази нежелана лекарствена реакция е била наблюдавана по време на постмаркетинговия опит. С 95 % сигурност, честотната категория не е по-висока от 'нечести', като може да е дори по-ниска. Точна оценка на честотата не може да бъде направена, тъй като нежеланите реакции не са част от база данни на клинични проучвания с 2,762 пациента с болестта на Паркинсон, лекувани с прамипексол.

Сомнолентност

Прамипексол е свързан често със сомнолентност и нечесто се свързва с прекалена сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (вижте също точка 4.4).

Нарушения на либидото

Прамипексол може нечесто да се свързва с нарушения на либидото (повишено или понижено).

Нарушения в контрола на импулсите

Патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, прекомерна склонност към харчене или пазаруване, преяждане и компулсивно приемане на храна могат да възникнат при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително прамипексол (вижте също точка 4.4).

В ретроспективен скрининг на представителна извадка и проучване случай-контрол, включващи 3 090 пациенти с паркинсонова болест 13,6% от всички пациенти, подложени на допаминергично лечение или не-допаминергично лечение имат симптоми на нарушения 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.

Сърдечна недостатъчност

Съобщава се за сърдечна недостатъчност в клинични проучвания и постмаркетингов опит с прамипексол. Във фармакоепидемиологични проучвания употребата на прамипексол се свързва с повишен риск от сърдечна недостатъчност, в сравнение с неупотреба на прамипексол. (наблюдавано съотношение 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Липсва клиничен опит със случаи на тежко предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, свързани с фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезии, халюцинации, възбуда и хипотония. Не съществува специфичен антидот при предозиране с допаминови агонисти. Ако са налице признаци за стимулиране на централната нервна система може да се приложи невролептик. Предозирането може да изисква общи поддържащи мероприятия, заедно със стомашна промивка, интравенозна хидратация, приложение на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: анти-Паркинсонови лекарствени продукти, допаминови агонисти, АТС код: N04BC05.

Механизъм на действие

Прамипексол Сандоз е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност към D_2 подгрупата на допаминовите рецептори, от които притежава преференциален афинитет спрямо D_3 рецепторите и притежава пълна вътрешна активност.

Прамипексол облекчава моторните дефицити при болестта на Паркинсон посредством стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучванията при животни показват, че прамипексол инхибира синтеза, освобождаването и метаболизма на допамин.

Фармакодинамика

При здрави доброволци се наблюдава дозозависимо понижаване на стойностите на пролактина. В клинични проучвания със здрави доброволци, при които таблетки прамипексол се освобождават са титрирани по-бързо от препоръчителното (на всеки 3 дни) до 3,5 mg прамипексол база (4,5 mg сол) на ден, са наблюдавани повишаване на кръвното налягане и сърдечната честота. Такива ефекти не са наблюдавани при проучвания с пациенти.

Клинична ефективност и безопасност при болестта на Паркинсон



Прамипексол облекчава признаците и симптомите на идиопатичната болест на Паркинсон. Плацебо-контролирани клинични проучвания включват приблизително 1800 пациенти в I-V стадий по Hoehn и Yahr, лекувани с прамипексол. Освен тях, приблизително 1000 в по-напреднали стадии, получават съпътстващо лечение с леводопа и имат моторни усложнения. При болест на Паркинсон в ранна и напреднала фаза ефикасността на прамипексол в контролираните клинични проучвания се задържа за приблизително шест месеца. В отворени продължителни проучвания продължаващи повече от три години не се установяват признаци за намаляване на активността. В контролирано двойно сляпо клинично проучване с продължителност от две години началното лечение с прамипексол значимо отсрочва началото на двигателните усложнения и намалява тяхната изява в сравнение с първоначалното лечение с леводопа. Това отсрочване на изявата на двигателните усложнения при лечение с прамипексол трябва да бъде балансирано спрямо по-изразеното подобрение на двигателната функция с леводопа (определено според средното изменение на UPDRS-скалата). Общата честота на халюцинациите и сомнолентността като цяло е по-висока във фазата на ескалация в групата с прамипексол. Въпреки това няма съществена разлика в хода на поддържащата фаза. Тези данни трябва да се обсъдят при започване на лечение с прамипексол при пациенти с болестта на Паркинсон.

Педиатрична популация

Европейската Агенция по Лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Прамипексол Сандоз във всички подгрупи на педиатричната популация при болестта на Паркинсон (виж точка 4.2 за информация в педиатричната популация).

Клинична ефективност и безопасност при синдром на Турет

Ефикасността на прамипексол (0.0625-0.5 mg/ден) при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години със синдром на Турет е била оценена в 6-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с промяна в дозата. Рандомизирани са общо 63 пациенти (43 на прамипексол и 20 на плацебо). Първоначалната крайна точка е променена от изходно ниво на Общия тик скор (*Total Tic Score (TTS)*) според Глобалната скала за тежестта на тиковите от Йейл (*Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)*). Не са наблюдавани никакви разлики при сравнението на прамипексол с плацебо както спрямо първоначалната крайна точка, така и спрямо която и да е от вторичните крайни точки за оценка на ефикасността, включващи YGTSS общ скор, *Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)*, *Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)*, or *Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S)*. Нежелани реакции, проявили се при поне 5% от пациентите в групата на прамипексол и по-чести при групата на прамипексол, отколкото в плацебо групата, са: главоболие (27.9%, плацебо 25.0%), сомнолентност (7.0%, плацебо 5.0%), гадене (18.6%, плацебо 10.0%), повръщане (11.6%, плацебо 0.0%), коремна болка (7.0%, плацебо 5.0%), ортостатична хопотония (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%) и инфекции на горните дихателни пътища (7.0%, плацебо 5.0%). Други значими нежелани реакции, довели до прекъсване на проучването при пациенти приемащи прамипексол, са състояние на обърканост, нарушение на речта или влошаване на състоянието (виж т. 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прамипексол се резорбира бързо и напълно след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е над 90% и максималните плазмени концентрации се наблюдават между 1 и 3 час. Едновременният прием на храна не намалява степента на резорбция на прамипексол, но понижава нейната скорост. Прамипексол показва линейна кинетика и малки вариации между отделните пациенти по отношение на плазмените нива.



Разпределение

Свързването на прамипексол с плазмените протеини при хора е много слабо (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (приблизително 8 пъти по-високи в сравнение с плазмените).

Биотрансформация

При хора прамипексол се метаболизира в малка степен.

Елиминиране

Бъбречната екскреция на непроменен прамипексол е основен път на елиминиране.

Приблизително 90% от маркираната с ¹⁴C доза се екскретира през бъбреците, а под 2% се установява във фецеса. Тоталният клирънс на прамипексол е приблизително 500 ml/min и бъбречния клирънс е приблизително 400 ml/min. Полуживотът на елиминиране (t_{1/2}) варира от 8 часа при млади пациенти до 12 часа при пациенти в напреднала възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно приложение показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивната система и вероятно са резултат от прекомерно изразен фармакодинамичен ефект на прамипексол.

При малки прасенца се отбелязва понижаване на диастолното и систолното артериално налягане и сърдечната честота, а при маймуни се забелязва тенденция към хипотоничен ефект. Потенциалните ефекти на прамипексол върху репродуктивната функция са изследвани при плъхове и зайци. Прамипексол не е тератогенен при плъхове и зайци, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на животински видове и ограничения брой изследвани показатели, нежеланите реакции на прамипексол върху бременността и върху мъжкия фертилитет не са напълно изяснени.

Установено е забавяне в половото развитие (като разделяне на препуциума и вагинално разкритие) при плъхове. Значението за човека не е известно.

Прамипексол не е генотоксичен. В проучване за карциногенност при мъжките плъхове настъпва хиперплазия на Лайдиговите клетки и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на прамипексол върху пролактина. Тези данни нямат връзка с клиничната употреба. Същото проучване показва, че в дози 2 mg/kg (сол) и по-високи прамипексол се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Последната находка не се наблюдава при пигментирани плъхове, нито при 2-годишно проучване за карциногенност при мишки албиноси или при който и да било друг изследван вид.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Целулоза, микрокристална
Царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност



Alu-Alu блистер и HDPE бутилка
2 години

След първото отваряне на HDPE бутилката: 3 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Alu-Alu блистер и HDPE бутилка
Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение

HDPE бутилка след първо отваряне
Да се съхранява под 25 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блестящ полиамиден/алуминиев/PVC//алуминиев блистер с покривно фолио от нитроцелулоза/Al фолио /лак за топло залепяне: 10, 20, 30, 60, 90, 100 или 200 таблетки
HDPE бутилка със защитена от деца запушалка (полипропиленова), пакет със силикагел и полиестерна намотка: 90 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovskova 57, 1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Прамипексол Сандоз 0,18 mg таблетки:	20090493
Прамипексол Сандоз 0,7 mg таблетки:	20090492

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

Първо РУ: 18.11.2009
Подновяване на РУ: 27.02.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2014

