

ОДОБР...

ДАТА 7-6429/ 0.12.2009

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

BY-20090571/ 0.12.2009

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pramixil 0.18 mg tablets
Прамиксил 0.18 mg таблетки

Pramixil 0.7 mg tablets
Прамиксил 0.7 mg таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Прамиксил таблетки 0.18 mg съдържат 0.18 mg прамипексол база (pramipexole base).
Прамиксил таблетки 0.7 mg съдържат 0.7 mg прамипексол база (pramipexole base).

За пълния списък на помощните вещества, вижте раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Количество (mg база)	Външен вид
0.18	бели, двойно изпъкнали, продълговати таблетки, с разделителна черта от двете страни (размери: 8 mm x 4 mm, приблизително)
0.7	бели, кръгли, плоски таблетки с разделителна черта от едната страна (диаметър: 9 mm, приблизително)

Прамиксил 0.18 mg и 0.7 mg таблетки:
Таблетката може да бъде разделена на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Прамиксил е показан за лечение на признаци и симптоми на идиопатична Паркинсонова болест, самостоятелно или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването, в напредналите стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става колеблив и настъпват флукуации в терапевтичния му ефект (флукуации в края на действието на дозата или от типа „има/няма” ефект).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Паркинсонова болест

Таблетките следва да се приемат перорално, да се поглъщат с вода и могат да се взимат с или без храна. Дневната дозировка се въвежда на равни дози 3 пъти на ден.

Начално лечение:

Дозировката следва да се увеличава постепенно, от начална доза 0.264 mg база (0.975 mg сол) на ден, след което се увеличава на всеки 5 – 7 дни. При условия, че пациентите



не изпитват непоносими нежелани реакции, дозировката следва да се прецизира, така че да се постигне максимален терапевтичен ефект.

Нарастваща – Схема на дозиране на Прамиксил				
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 е необходимо допълнително увеличаване на дозата, дневната доза следва да се увеличава с 0.54 mg от базата (0.75 mg от солта) на седмични интервали до максимална доза от 3.3 mg от базата (4.5 mg от солта) на ден.

Следва да се отбележи, обаче, че проявите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1.1 mg от базата (1.5 mg от солта) (вижте раздел 4.8).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната доза следва да бъде в интервала от 0.264 mg от базата (0.375 mg от солта) до максимум от 3.3 mg от базата (4.5 mg от солта) на ден. При увеличаване на дозата в три основни проучвания се наблюдава постигане на ефект при начална дневна доза от 1.1 mg от базата (1.5 mg от солта). По-нататъшна корекция на дозата следва да се направи въз основа на клиничния отговор и настъпването на нежелани реакции. В клинични изпитвания приблизително 5% от пациентите са третирани с дози под 1.1 mg (1.5 mg сол). При напреднала Паркинсонова болест дози, по-високи от 1.1 mg (1.5 mg сол) на ден могат да са полезни при пациенти, при които се предвижда намаляване на дозите от лечението с леводопа. Препоръчва се дозировката на леводопа да се намали по време на увеличаване на дозата и поддържащо лечение с Прамиксил, в зависимост от реакциите на индивидуалния пациент.

Прекратяване на лечението:

Рязко прекъсване на допаминергично лечение може да доведе до развиване на невролептичен злокачествен синдром. Ето защо прамипексол следва да се намалява постепенно с 0.54 mg база (0.75 mg сол) на ден до намаляване на дневната доза до 0.54 mg база (0.75 mg сол). След това дозата следва да се намалява с 0.264 mg база (0.375 mg сол) на ден (вижте раздел 4.4).

Дозиране при пациенти с бъбречни увреждания:

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. Предлага се следната схема на дозиране при започване на терапия:

- При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min, не се изисква намаляване на дневната доза.
- При пациенти с креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min, началната дневна доза от прамипексол следва да се въвежда в две разделени дози, започвайки от 0.088 mg база (0.125 mg сол) два пъти на ден (0.176 mg база/0.25 mg сол, дневно).
- При пациенти с креатининов клирънс по-малко от 20 ml/min, дневната доза от прамипексол следва да се въвежда като единична доза, започвайки от 0.088 mg база (0.125 mg сол) дневно.



Ако бъбречната функция намалее по време на поддържащата терапия, дневната доза прамипексол следва да се намали със същия процент, с който намалява креатининовия клирънс, т.е. ако креатининовият клирънс намалее с 30%, дневната доза прамипексол се намалява с 30%. Дневната доза може да се приеме като разделена на две дози, ако креатининовият клирънс е между 20 и 50 ml/min и като еднократна доза, ако креатининовият клирънс е по-малък от 20 ml/min.

Дозиране при пациенти с чернодробни увреждания

Вероятно не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, защото приблизително 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците. Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на прамипексол обаче не е проучено.

Дозиране при деца и подрастващи

Прамипексол не се препоръчва за употреба при деца и подрастващи под 18 годишна възраст, поради това, че липсват данни за безопасност и ефикасност.

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 на пациент с Паркинсонова болест и с бъбречни увреждания, предлага се употребата на намалена доза от продукта, съгласно раздел 4.2.

Халюцинации

Халюцинациите са познати като нежелана реакция при лечение с допаминови агонисти и леводопа. Пациентите трябва да бъдат информирани, че могат да настъпят халюцинации (най-често зрителни).

Дискинезия

При напреднал стадий на Паркинсонова болест и комбинирано лечение с леводопа може да настъпи дискинезия по време на началното въвеждане на прамипексол. Ако настъпи, дозата на леводопа следва да се намали.

Внезапно заспиване и сънливост

Прамипексол се свързва със сънливост и случаи на внезапно заспиване, особено при пациенти с Паркинсонова болест. Случаи на внезапно заспиване по време на дневните дейности, понякога без предупредителни признаци или без да се осъзнава, се наблюдават сравнително рядко. Пациентите следва да бъдат информирани за това и да бъдат посъветвани по време на лечението с прамипексол да внимават, докато шофират или работят с машини. Пациенти, които са усетили сънливост или са имали случаи на внезапно заспиване, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Освен това може да се помисли за намаляване на дозата или прекратяване на лечението. Поради възможни ефекти на натрупване, трябва да се препоръча на пациентите да бъдат внимателни, когато приемат други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол (вижте раздел 4.7 и раздел 4.8).



Нарушения, свързани с контролиране на импулсите и компулсивно поведение

При пациенти, лекувани с допаминови агонисти за Паркинсонова болест, включително с прамипексол, са наблюдавани патологична склонност към хазарт, увеличено либидо и свръхсексуалност. Освен това, пациентите и тези, които се грижат за тях трябва да знаят, че може да се появят поведенчески симптоми на нарушения, свързани с контролиране на импулсите и компулсивно поведение като лакомо ядене и компулсивно пазаруване. Следва да се прецени намаляване на дозата/прекратяване на приема.

Пациенти с психотични нарушения

Пациенти с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти, ако потенциалните ползи надвишават рисковете.

Трябва да се избягва съвместно въвеждане на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол (вижте раздел 4.5).

Офталмологично проследяване

Препоръчва се на равни интервали време да се прави офталмологичен преглед или ако настъпят нарушения на зрението.

Тежки сърдечносъдови болести

В случай на тежко сърдечносъдово заболяване следва да се подходи много внимателно. Препоръчва се да се следи кръвното налягане, особено в началото на лечението, поради риска от постурална хипотензия, свързана с допаминергичната терапия.

Невролептичен злокачествен синдром

При рязко спиране на допаминергична терапия са наблюдавани симптоми, предполагащи невролептичен злокачествен синдром (виж раздел 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързване с плазмени белтъци

Прамипексол се свързва с плазмените белтъци в много малка степен (< 20%), а при хора се наблюдава малка степен на биотрансформация. Ето защо взаимодействията с други лекарствени продукти, въздействащи на свързването с плазмени белтъци или елиминирането чрез биотрансформация са малко вероятни. Поради това че антихолинергичните лекарства се отделят главно чрез биотрансформация, потенциалът за взаимодействие е ограничен, въпреки че взаимодействието с антихолинергичните средства не е проучено. Няма фармакокинетично взаимодействие със селегилин и леводопа.

Инхибитори/конкуренти на активните пътища за бъбречно елиминиране

Циметидин намалява бъбречния клирънс на прамипексол приблизително с 34%, вероятно чрез инхибиране на катионната секреторна транспортна система на бъбречните тубули. Ето защо лекарствените продукти, които са инхибитори на този активен път за бъбречно елиминиране или се елиминират по този път, като циметидин и амантадин, могат да взаимодействат с прамипексол и така да се получи намален клирънс на кой да е от двата лекарствени продукти. Следва да се прецени намаляване на дозите прамипексол, когато тези два лекарствени продукта се въвеждат едновременно с прамипексол.



Комбинация с леводопа

Когато прамипексол се приема в комбинация с леводопа, препоръчва се дозата на леводопа да се намали, а дозата на други антипаркинсонови лекарства да се поддържа постоянна, докато се увеличава дозата от прамипексол.

Поради възможни адитивни ефекти, пациентите следва да бъдат посъветвани да проявят внимание при приемането на други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол.

Антипсихотични лекарствени средства

Следва да се избягва съвместно въвеждане на антипсихотични лекарствени продукти с прамипексол (вижте раздел 4.4), например, ако се очаква проявата на антагонистични ефекти.

4.6 Бременност и кърмене

Ефектът при бременност и кърмене не е проучен при хора. Прамипексол не е тератогенен при плъхове и зайци, но е ембриотоксичен при плъхове при нива на дозите, токсични за майката (вижте раздел 5.3). прамипексол не бива да се употребява по време на бременност, освен ако е много необходимо, т.е. ако потенциалните ползи оправдават потенциалния риск за плода.

Поради това че лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин при хора, очаква се инхибиране на лактацията. Преминването на прамипексол в майчиното мляко не е проучено при жени. При плъхове концентрацията на радиоактивността, свързана с активното вещество е по-висока в майчиното мляко, отколкото в плазмата. Поради отсъствие на данни при хора, прамипексол не следва да се употребява по време на кърмене. Обаче, ако употребата му е неизбежна, трябва да се прекрати кърменето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Прамипексол има силно влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Може да настъпят халюцинации или сънливост.

Пациенти, лекувани с прамипексол и изпитващи сънливост и/или случаи на внезапно заспиване трябва да се въздържат от шофиране или ангажиране с други дейности, при които нарушената бдителност може да изложи тях или други хора на риск от сериозно нараняване или смърт (напр. работа с машини), докато повтарящите се случаи и сънливостта отшумят (вижте също раздели 4.4 , 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При употребата на прамипексол се очаква да настъпят следните нежелани реакции: Необичайни сънища, амнезия, поведенчески симптоми на нарушен контрол на импулсите и компулсии като лакомо ядене, компулсивно пазаруване, свръхсексуалност и патологична склонност към хазарт; объркване, констипация, налудничавости, замайване, дискинезия, умора, халюцинации, главоболие, хиперкинезия, хиперфагия, хипотензия, безсъние, нарушено либидо, гадене, параноя, периферен едем, прурит и обриви, както и други прояви на свръхчувствителност; ~~непокойство, сънливост,~~



внезапно заспиване, нарушено зрение, включително замъглено зрение и намалена острота на зрението, повръщане, намаляване на теллото, увеличаване на теллото.

Въз основа на анализа на плацебо-контролирани изпитвания, включващи общо 1923 пациенти на прамипексол и 1354 пациенти на плацебо, отчетени са чести нежелани реакции и при двете групи. 63 % от пациентите на прамипексол и 52 % от пациентите на плацебо са съобщили за най-малко една нежелана лекарствена реакция.

Таблица 1 показва честотата на нежеланите лекарствени реакции от плацебо-контролирани клинични изпитвания при Паркинсонова болест. Нежеланите лекарствени реакции, посочени в таблицата са тези събития, които са настъпили при 0.1% или повече пациенти, приемащи прамипексол и са отчетени значително по-често при пациенти, приемащи прамипексол, отколкото при тези на плацебо, или когато събитията са сметени за клинично значими. Мнозинството от честите нежелани лекарствени реакции обаче са леки до умерени, те обикновено се проявяват в началото на терапията и повечето изчезват дори при продължаване на терапията.

В системно-органичните класове нежеланите реакции са изброени по честота (брой пациенти, при които се очаква проява на реакция), при използването на следните категории:

много чести ($\geq 1/10$);

чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

нечести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$);

редки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$);

много редки ($< 1/10,000$);

с неизвестна честота (не може да се определи по наличните данни)

Паркинсонова болест, най-чести нежелани реакции

Най-често наблюдаваните ($\geq 5\%$) нежелани лекарствени реакции при пациенти с Паркинсонова болест, по-често при лечението с прамипексол, отколкото с плацебо, са гадене, дискинезия, хипотензия, замаяване, сънливост, безсъние, констипация, халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост се наблюдават по-често при дози, по-високи от 1.5 mg/ден (вижте раздел 4.2). По-честите нежелани лекарствени реакции в комбинация с леводопа са дискинезия. Хипотензия може да настъпи в началото на лечението, особено ако прамипексол се въвежда твърде бързо.

Таблица 1: Паркинсонова болест

Системо-органични класове	Нежелана лекарствена реакция
Психични нарушения	
Чести	Необичайни сънища, поведенчески симптоми на нарушен контрол на импулсите и копулсии; объркване, халюцинации, безсъние, неспокойствие
Нечести	Компулсивно пазаруване, налудничавости, свръхсексуалност, нарушено либидо, параноя, патологична склонност към хазарт



С неизвестна честота	Лакомо ядене, хиперфагия
Нарушения на нервната система	
Много чести	Замайване, дискинезия, сънливост
Чести	Амнезия, главоболие
Нечести	Хиперкинезия, внезапно заспиване, припадъци
Нарушения на очите	
Чести	Нарушено зрение включително замъглено зрение и намалена острота на зрението
Съдови нарушения	
Много чести	Хипотензия
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене
Чести	Констипация, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Свръхчувствителност, прурит, обриви
Общи нарушения и ефекти на мястото на въвеждане	
Чести	Умора, периферен едем
Изследвания	
Чести	Увеличаване на теллото
Нечести	Намаляване на теллото

Сънливост

Прамипексол се свързва със сънливост (8.6%) и сравнително рядко с прекомерна дневна сънливост и случаи на внезапно заспиване (0.1%). Вижте също раздел 4.4.

Прамипексол може да се свързва с нарушения на либидото (увеличено (0.1%) или намалено (0.4%)).

Нарушения, свързани с контрол на импулсите и компулсивно поведение

Пациенти, лекувани с допаминови агонисти за Паркинсонова болест, включително прамипексол, особено с високи дози, са показали признаци на патологична склонност към хазарт, увеличено либидо и свръхсексуалност, които са обратими при намаляване на дозата или прекратяване на лечението. Вижте също раздел 4.4.

При проучване на моментното състояние на контролирани случаи с ретроспективен скрининг, включващо 3090 пациенти с Паркинсонова болест, 13.6% от тях приемащи допаминергично или не-допаминергично лечение, имат симптоми на нарушения на контрола на импулсите през последните шест месеца. Наблюдаваните прояви включват патологична склонност към хазарт, компулсивно пазаруване, лакомо ядене и компулсивно сексуално поведение (свръхсексуалност). Възможните независими фактори на риска за нарушения в контрола на импулсите включват допаминергично лечение и по-високи дози на лечение, по-млада възраст (≤ 65 години), несемейни пациенти и споделена от пациентите семейна предразположеност към хазартно поведение.



4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с голямо предозиране. Очакваните нежелани реакции биха били тези, свързани с фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, възбуда и хипотензия. Няма установен антидот за предозирането на допаминов агонист. Ако има признаци за стимулирана централна нервна система, може да се предпише невролептичен агент. Овладяване на предозирането може да изисква общи мерки за укрепване на състоянието, наред с промивки на стомаха, интравенозни течности, приемане на активен въглен и проследяване с електрокардиограма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: допаминов агонист, АТС код: N04B C05

Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност към D₂ под-семейството на допамините рецептори, от които има предпочетен афинитет към D₃ рецепторите и притежава пълна присъща активност.

Прамипексол намалява Паркинсоновия моторен дефицит чрез стимулиране на допамините рецептори в ивичестото тяло. Проучванията при животни са показали, че прамипексол инхибира допаминовия синтез, освобождаване и кръговрат.

При доброволци е наблюдавано дозо-зависимо намаляване на пролактин.

Клинични изпитвания при Паркинсонова болест

При пациенти прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатична Паркинсонова болест. Контролирани клинични изпитвания включват приблизително 2100 пациенти в стадий I – IV по Hoehn и Yahr. От тях приблизително 900 са били в по-напреднал стадий, били са едновременно на терапия с леводопа и са страдали от моторни усложнения.

Ефикасността на прамипексол в ранен и напреднал стадий на Паркинсонова болест при контролирани клинични изпитвания се поддържа приблизително шест месеца. При отворени продължителни изпитвания за повече от три години не е имало признаци на намалена ефикасност. В контролирано двойно-сляпо клинично изпитване с продължителност 2 години, началното лечение с прамипексол отлага значително появата на моторни усложнения и намалява честотата им, сравнено с начално лечение с леводопа. Това отлагане на появата на моторните усложнения с прамипексол следва да се балансира спрямо по-голямото подобрене на моторната функция с леводопа (измерено чрез средната промяна по UPDRS-скалата). Общата честота на халюцинации и сънливост като цяло е по-висока във фазата на увеличаване на дозата с групата на прамипексол. Въпреки това няма значителна разлика по време на поддържащата фаза. Тези данни следва да се имат предвид при започване на лечение с прамипексол при Паркинсонова болест.



5.2 Фармакокинетични свойства

Прамипексол се абсорбира бързо и напълно след перорално въвеждане. Абсолютната бионаличност е по-висока от 90%, а максималната плазмена концентрация се достига между първия и третия час. Едновременното въвеждане с храна не намалява степента на абсорбция на прамипексол, но се намалява скоростта на абсорбция. Прамипексол показва линейна кинетика и малка степен на вариране на плазмените нива между пациентите.

При хора белтъчното свързване на прамипексол е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е много голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (приблизително 8-пъти, сравнено с плазма).

При хора прамипексол се метаболизира в много малка степен.

Бъбречната екскреция на непроменен прамипексол е основният начин на елиминиране. Приблизително 90% от ¹⁴C-маркираната доза се екскретира през бъбреците, докато по-малко от 2% са намерени във фекалиите. Общият клирънс на прамипексол е приблизително 500 ml/min, а бъбречният клирънс е приблизително 400 ml/min. Елиминационният полуживот варира от 8 часа при млади до 12 часа при хора в напреднала възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията за токсичност при многократно прилагане показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система, и вероятно се дължат на твърде силен фармакодинамичен ефект на прамипексол.

Понижаване на диастоличното и систоличното артериално налягане и сърдечната честота са забелязани при малки прасенца, а при маймуни е отбелязана тенденция за хипотоничен ефект.

Потенциалните ефекти на прамипексол върху репродуктивната функция са проучвани при плъхове и зайци. И при двата вида животни прамипексол не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове, в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изпитвани параметри, нежеланите реакции на прамипексол върху бременността и мъжкия фертилитет не са напълно изяснени.

Прамипексол не е генотоксичен. При изпитвания за карциногенност мъжки плъхове развиват хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на прамипексола върху пролактина. Тази находка няма клинично значение по отношение на употребата при мъже. Същото проучване показва също, че при дози от 2 mg/kg (сол) и по-високи, прамипексол се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Тази находка не се среща при пигментирани плъхове, нито при проучване на карциногенност при двугодишни мишки албиноси, нито пък при други проучени видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Манитол (Е 421)
Царевично нишесте
Хидроксипропилцелулоза
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Този лекарствен продукт не изисква никакви специални температурни условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

10 таблетки в ОРА/алуминий/PVC/алуминий блистери.
Кутията съдържа 3 или 10 блистери.

Размер на опаковките: 30, 100 таблетки

Не всички видове опаковки може да са пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CSC Pharmaceuticals Handels GmbH
Gewerbestrasse 18-20
A-2102 Bisamberg
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<Да се попълни на национално ниво >

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

Май 2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2009

