

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Прамипексол Генерикон 0,088 mg таблетки
Прамипексол Генерикон 0,18 mg таблетки
Прамипексол Генерикон 0,35 mg таблетки
Прамипексол Генерикон 0,7 mg таблетки
Прамипексол Генерикон 1,1 mg таблетки

Pramipexole Genericon 0,088 mg tablets
Pramipexole Genericon 0,18 mg tablets
Pramipexole Genericon 0,35 mg tablets
Pramipexole Genericon 0,7 mg tablets
Pramipexole Genericon 1,1 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Прамипексол Генерикон 0,088 mg таблетки съдържа прамипексол (*pramipexole*) база 0,088 mg (под формата на 0,125 mg прамипексолов дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*)).
Прамипексол Генерикон 0,18 mg таблетки съдържа прамипексол (*pramipexole*) база 0,18 mg (под формата на 0,25 mg прамипексолов дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*)).
Прамипексол Генерикон 0,35 mg таблетки съдържа съдържа прамипексол (*pramipexole*) база (под формата на 0,5 mg прамипексолов дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*)).
Прамипексол Генерикон 0,7 mg таблетки съдържа прамипексол (*pramipexole*) база 0,7 mg (под формата на 1 mg прамипексолов дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*)).
Прамипексол Генерикон 1,1 mg таблетки съдържа прамипексол (*pramipexole*) база 1,1 mg (под формата на 1,5 mg of прамипексолов дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*)).

Внимание:

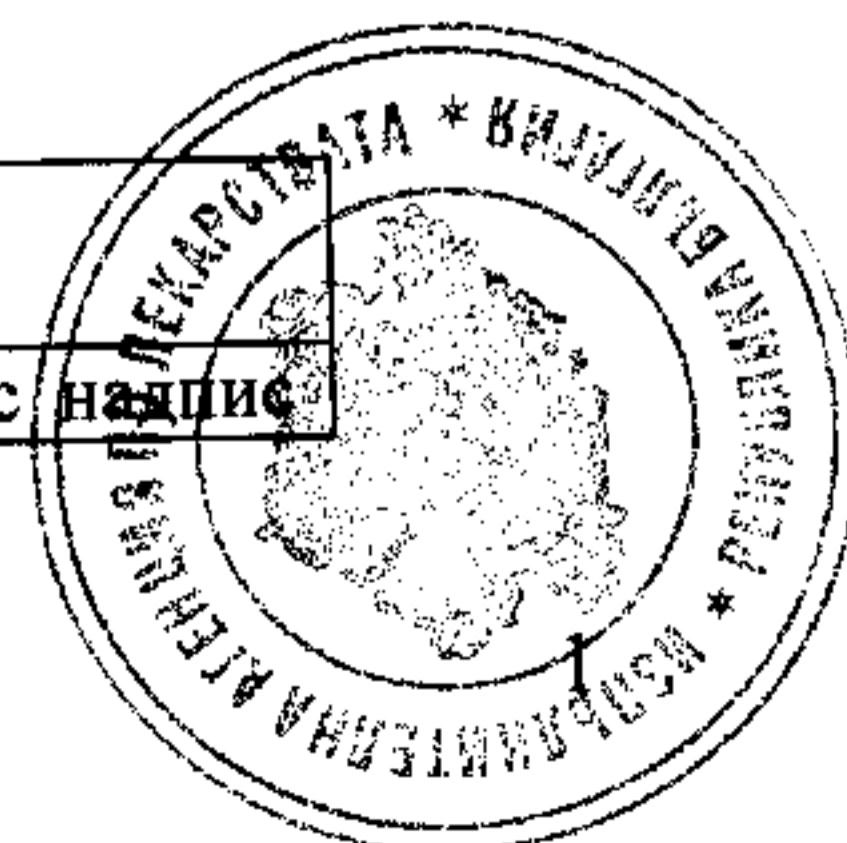
Дозите прамипексол, публикувани в литературата, се отнасят за неговата сол. Поради това, дозите ще бъдат изразявани по-долу като прамипексол база и като прамипексол под формата на сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Количество активно вещество в дозова единица за определена маса (mg база)	Външен вид
0,088	Бели, кръгли таблетки, означени с надпис



Common Technical Document
Pramipexole dihydrochloride monohydrate

	P9AL 0.088 от едната страна и гладки от другата страна.
0,18	Бели, продълговати таблетки, означени с надпис P9AL 0.18 и с тънка делителна черта от едната страна и широка делителна черта от другата страна. Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.
0,35	Бели, продълговати таблетки, означени с надпис P9AL 0.35 и с тънка делителна черта от едната страна и широка делителна черта от другата страна. Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.
0,7	Бели, кръгли таблетки, означени с надпис P9AL 0.7 и с тънка делителна черта от едната страна и широка делителна черта от другата страна. Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.
1,1	Бели, кръгли таблетки, означени с надпис P9AL 1.1 и с тънка делителна черта от едната страна и широка делителна черта от другата страна. Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Прамипексол е предназначен за лечение на признаците и симптомите на идиопатична Паркинсонова болест 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 (при изчерпване на дозата или "on off" флуктуации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат през устата, като се гълтат с течност и могат да се приемат, както с храна, така и без храна. Дневната доза се разпределя поравно на три отделни приема.

Начално лечение:

Дозировката трябва постепенно да се повишава, като се започне с доза от 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 увеличава постепенно до постигане на максимален терапевтичен ефект.



Common Technical Document
Pramipexole dihydrochloride monohydrate

Схема на дозиране на прамипексол 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	1,05	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).

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

Поддържащо лечение:

Индивидуалната дозировка 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 три 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 поносимостта. В клинични изпитвания около 5% от пациентите са получавали 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 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 прамипексол, в зависимост от реакциите на отделните пациенти.

Прекратяване на лечението:

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром. Поради тази причина, прамипексол следва да бъде намаляван постепенно с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се редуцира до 0,54 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,264 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. точка 4.4).

Дозиране при 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 понижаване на дневната доза.

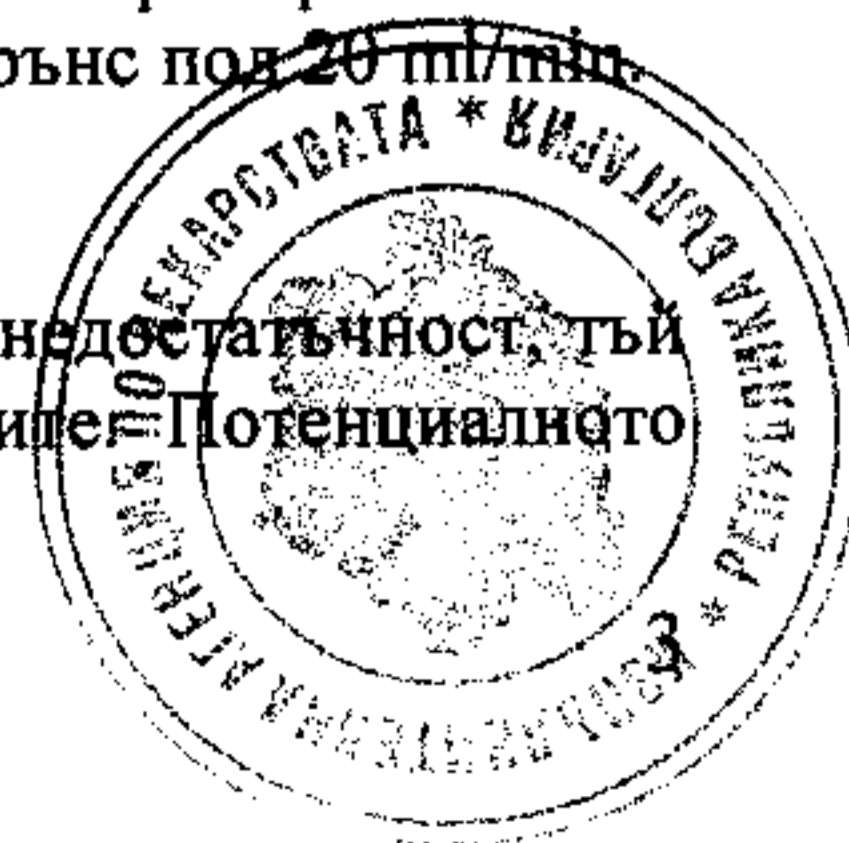
При пациенти с креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min, началната дневна доза прамипексол трябва да се разпредели в два отделни приема, като се започне с 0,088 mg база (0,125 mg сол) два пъти дневно (0,176 mg база/0,25 mg сол дневно).

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

Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, дневната доза прамипексол трябва да се понижава с толкова процента, с колкото се е понижил креатининовия клирънс, т.е. ако креатининовият клирънс се понижи с 30%, дневната доза прамипексол се понижава 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.

Дозиране при пациенти с чернодробни увреждания:

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците. Потенциалното



Common Technical Document
Pramipexole dihydrochloride monohydrate

влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на прамипексол обаче не е проучено.

Дозировка при деца и юноши

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към прамипексол или към някои от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва прамипексол на пациенти с бъбречно увреждане за лечение на Паркинсонова болест, се препоръчва понижаване на дозата като се следват указанията в точка 4.2. Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни). При напреднала Паркинсонова болест, при комбинирано лечение с леводопа, е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата прамипексол. При появата им трябва да се намали дозата на леводопа.

Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с Паркинсонова болест. В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня, понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на терапия с прамипексол.

Пациентите, при които се появяват сънливост и/или епизод на внезапно заспиване, трябва да се въздържат да шофират или работят с машини. В допълнение трябва да се има предвид намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точка 4.7 и точка 4.8).

Пациентите и обслужващите ги трябва да са запознати с факта, че могат да се появят промени в поведението (напр. патологична склонност към хазарт, повишена сексуалност, склонност към преяждане). Трябва да се обърне внимание на намаляване на дозата/постепенно спиране.

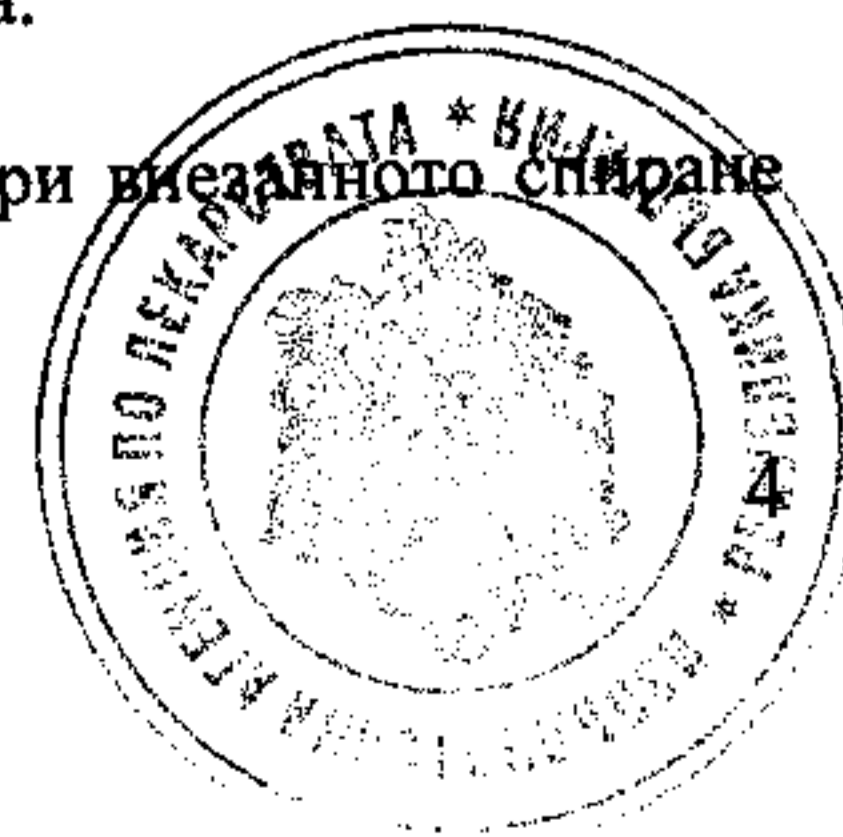
Пациентите с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти само в случаите, когато очакваната полза е по-голяма от потенциалния риск.

Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Препоръчват се офталмологични прегледи на редовни интервали или при поява на аномалии в зрението.

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.

Симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром, са описани при внезапното спиране на допаминергичното лечение (вж. точка 4.2.).



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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, въпреки че не са проведени проучвания в тази насока. Няма фармакокинетично взаимодействие със сележилин и леводопа.

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 и амантадин, могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което да се понижи клирънсът на единия или двата лекарствени продукта. Понижаване на дозата на прамипексол следва да се има предвид при едновременна употреба на тези лекарствени продукти с прамипексол.

Когато прамипексол се дава в комбинация с леводопа, се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозировката на другите антипаркинсонови лекарствени продукти, докато се повишава дозата на прамипексол.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи.

Едновременната употреба на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

4.6 Бременност и кърмене

Ефектът при хора по време на бременност и кърмене не е проучен. Прамипексол не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (вж. точка 5.3). Прамипексол 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.

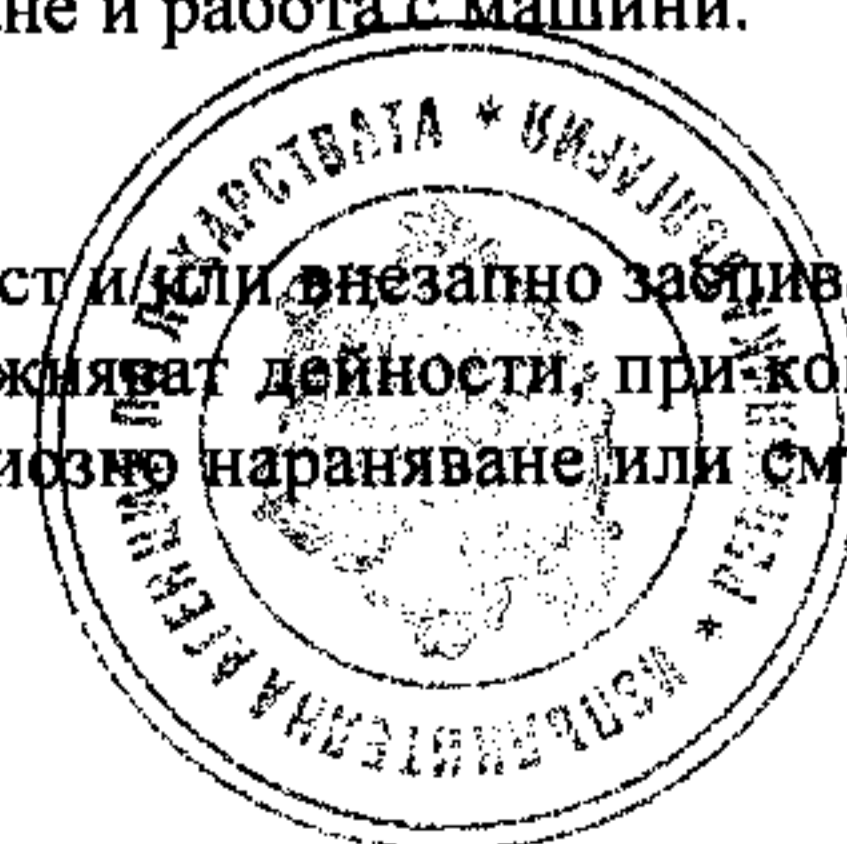
Тъй като лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин при хора, се очаква спиране на кърмата. Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на прамипексол в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с активното вещество радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата. Тъй като липсват данни при хора, прамипексол не бива да се приема в периода на кърмене. При наложителна употреба, кърменето трябва да се преустанови.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Прамипексол влияя в значителна степен върху способността за шофиране и работа с машини.

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.

Пациентите, лекувани с прамипексол, при които се наблюдава сънливост и/или внезапно забравяне 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



Common Technical Document
Pramipexole dihydrochloride monohydrate

(например работа с машини) до изчезването на тези повтарящи се епизоди и сънливост (вж. също точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са очаквани при употреба на прамипексол: патологично поведение, патологични сънища, объркване, запек, замаяност, самозаблуда, , дискинезия, умора, халюцинации, главоболие, хиперкинезия, хипотония, прекомерно ядене (склонност към преяждане, хиперфагия), безсъние, нарушения в либидото, гадене, периферен оток, параноя, патологична склонност към хазарт, повишена сексуалност и друго абнормно поведение, сънливост, покачване на теглото.

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 често съобщавани и в двете групи. 63% от пациентите на прамипексол и 52% от пациентите на плацебо съобщават поне една нежелана лекарствена реакция.

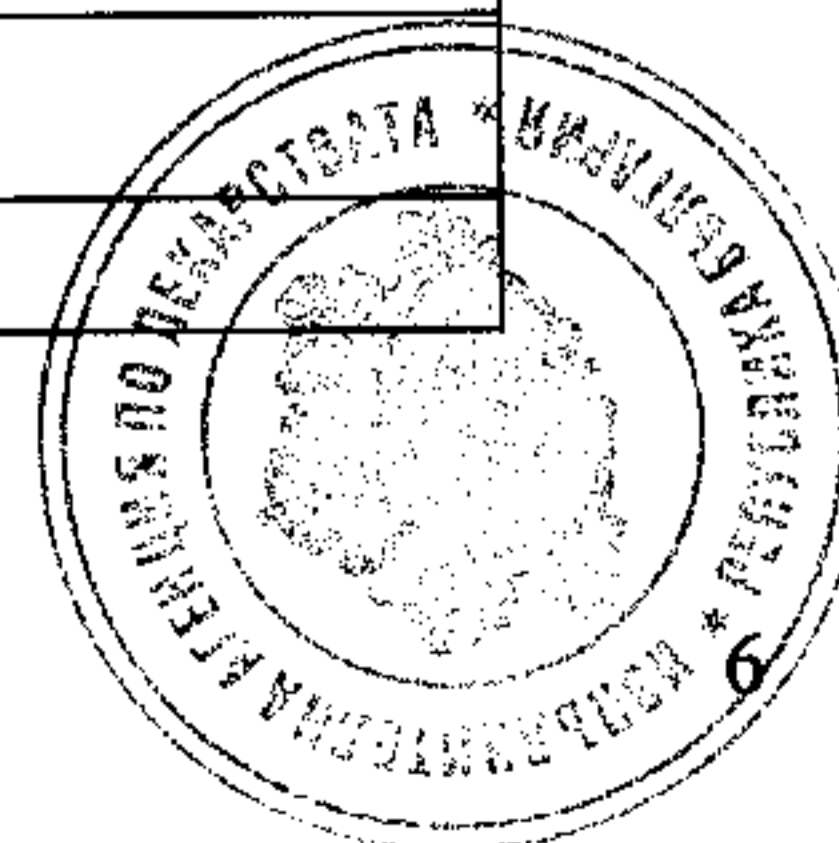
Таблицы 1 и 2 показват честотата на нежелани лекарствени реакции от плацебо-контролирани клинични проучвания. Нежеланите лекарствени реакции, показани в тези таблици са онези събития, които се появяват при 1% или повече от пациентите, лекувани с прамипексол и са съобщавани значително по-често при пациенти, приемащи прамипексол в сравнение с тези от плацебо групата, или където събитието се смята за клинично свързано. Все пак, болшинството от честите нежелани лекарствени реакции са леки до средно-тежки, като обикновено започват в началото на терапията и има тенденция да изчезват, дори когато терапията е продължена.

Таблица 1: Много чести нежелани реакции ($\geq 1/10$)

Системо-органни класове	Нежелани реакции	Прамипексол N= 1923 (%)
Нарушения на нервната система	Замаяност	15.5
	Дискинезия	12.9
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	17.2
Съдови нарушения	Хипотония	12.6

Таблица 2: Чести нежелани реакции ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Системо-органни класове	Нежелани реакции	Прамипексол N= 1923 (%)
Психични нарушения	Патологични сънища	3.5
	Състояние на объркване	3.0
	Халюцинации	6.6
	Безсъние	8.2
Нарушения на нервната система	Сънливост	8.6
	Главоболие	6.5
Стомашно-чревни нарушения	Констипация	5.5
Общи нарушения и ефекти и ефекти на мястото на приложение	Умора	6.1
	Периферен оток	1.9



Common Technical Document
Pramipexole dihydrochloride monohydrate

Прамипексол е свързан със сънливост (8,6%) и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване (0,1%). Вижте също точка 4.4.

Прамипексол може да бъде свързан със нарушения в либидото (повишаване (0,1%) или понижаване (0,4%)).

Както е описано в литературата за допаминови агонисти, използвани за лечение на Паркинсонова болест, при пациентите, лекувани с прамипексол, особено във високи дози, се съобщава за прояви на патологична склонност към хазарт, повишено либидо и повишена сексуалност, които обикновено са обратими при намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

Най-често ($\geq 5\%$) съобщаваните нежелани реакции при пациенти с Паркинсонова болест, по-често при лечение с прамипексол в сравнение с плацебо, са: гадене, дискинезия, хипотония, замаяност, сънливост, безсъние, запек, зрителни халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост нарастват при дози по-високи от 1,5 mg/ден (вж. точка 4.2). По-честа нежелана реакция при комбинация с леводопа е дискинезията. В началото на лечението може да се наблюдава поява на хипотония, особено при бързо титриране на дозата прамипексол.

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 мерки, в комбинация със стомашна промивка, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен и мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: допаминови агонисти
АТС код: N04B C

Прамипексол е допаминов агонист, който високо селективно и специфично се свързва с D2 допаминовите рецептори, и по-специално има афинитет към техния подтип D3, и има пълна вътрешна активност. Прамипексол облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучвания при животни сочат, че прамипексол инхибира синтеза, отделянето и метаболизма на допамина.

При доброволци е наблюдавано доза-зависимо намаление на пролактин.

Клинични проучвания при Паркинсонова болест

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната Паркинсонова болест. Проведени са контролирани клинични проучвания, включващи 2100 пациента в стадий на заболяване I-IV по Hoehn и Yahr. Извън тях, около 900, които са били в по-напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от моторни усложнения.

Ефикасността на прамипексол при ранна и напреднала Паркинсонова болест се поддържа в



Common Technical Document
Pramipexole dihydrochloride monohydrate

контролирани клинични проучвания за период от около шест месеца. В отворени допълнителни проучвания, продължения на тези за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността. При контролирано двойно сляпо 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 Паркинсонова болест.

5.2 Фармакокинетични свойства

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.

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).

Прамипексол се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

Основният начин на елиминиране на непроменен прамипексол е бъбречната екскреция. 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. Времето на полуелиминиране (t_{1/2}) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при възрастни.

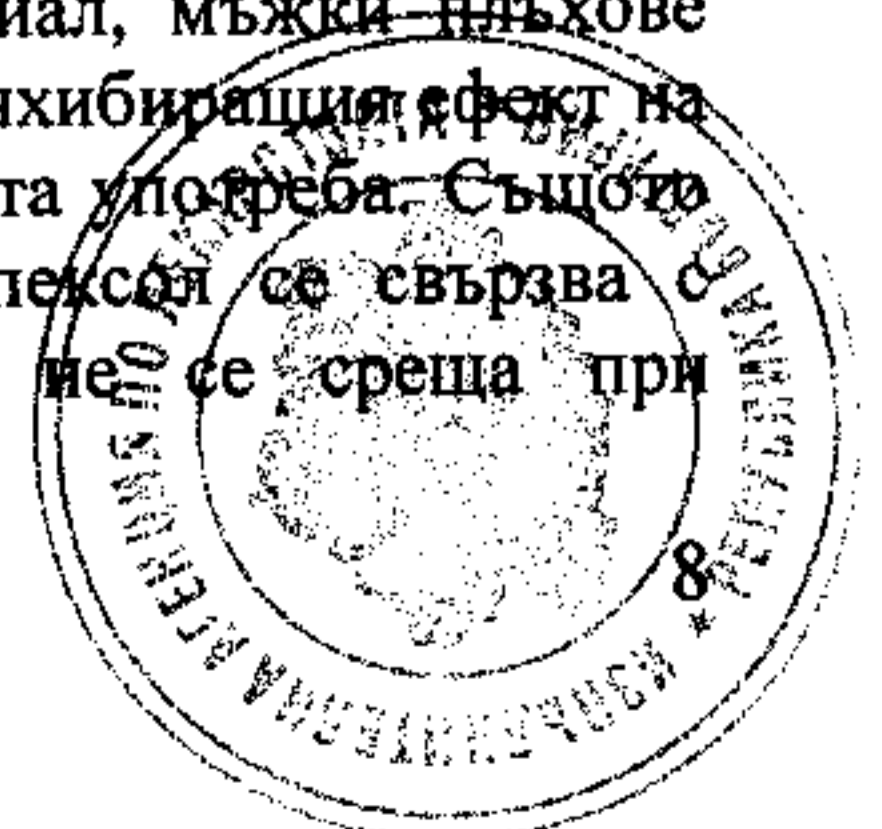
5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно приложение показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система, което 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.

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



Common Technical Document
Pramipexole dihydrochloride monohydrate

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
царевично нишесте, прежелатинизирано
силициев диоксид, безводен,
поливидон К 29/32
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

oPA/Al/PVC:Al блистери: 2 години
PVC/PE/PVDC/Al блистери: 18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

oPA/Al/PVC:Al блистери: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.
PVC-PE-PVDC/Al блистери: Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

6.5 Данни за опаковката

oPA/Al/PVC:Al /или PVC-PE-PVDC/Al блистери, съдържащи 10, 20, 28, 30, 50, 90, 98 или 100 таблетки.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
Hafnerstrasse 211, 8054 Graz
Австрия
тел: 0043 316 9003
факс: 0043 316 9003 101

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



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

{ММ/ГГГГ}

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2009 г.

