МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004541-151117
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мипексол®

Регистрационный номер

Торговое наименование

Мипексол®

Международное непатентованное наименование

Прамипексол

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

действующее вещество: прамипексола дигидрохлорид моногидрат 0,25 мг или 1 мг;

вспомогательные вещества: маннитол, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный (аэросил), повидон К-30, магния стеарат.

Описание

Дозировка 0,25 мг: двояковыпуклые таблетки продолговатой формы со скругленными концами с риской, белого или почти белого цвета.

Дозировка 1 мг: круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа: противопаркинсоническое средство - дофаминовых рецепторов агонист.

Код АТХ: N04BC05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Прамипексол — агонист дофаминовых рецепторов, с высокой селективностью и специфичностью связывается с дофаминовыми рецепторами подгруппы D_2, из которых обладает наиболее выраженным сродством к D_3-рецепторам. Уменьшает дефицит двигательной активности при болезни Паркинсона за счет стимулирования дофаминовых рецепторов в полосатом теле. Прамипексол ингибирует синтез, высвобождение и метаболизм дофамина. Прамипексол in vitro защищает дофаминовые нейроны от дегенерации, возникающей в ответ на ишемию или метамфетаминовую нейротоксичность.

103765

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004541-151117
СОГЛАСОВАНО

Точный механизм действия препарата при лечении синдрома «беспокойных ног» в настоящее время не известен. Несмотря на то, что патофизиология синдрома «беспокойных ног» до конца не изучена, имеются нейрофармакологические сведения о первичном вовлечении в процесс дофаминергической системы. Исследования, выполненные с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), показали, что в патогенез синдрома «беспокойных ног» может быть вовлечена умеренная пресинаптическая дофаминергическая дисфункция в полосатом теле.

Прамипексол in vitro защищает нейроны от нейротоксичности леводопы.

Снижает секрецию пролактина (дозозависимо).

При длительном применении (более 3 лет) прамипексола у пациентов с болезнью Паркинсона признаков снижения эффективности не было.

При применении прамипексола у пациентов с синдромом «беспокойных ног» в течение 1 года эффективность препарата сохранялась.

Фармакокинетика

Всасывание.

Прамипексол быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Скорость всасывания снижается при приеме пищи, однако на общий объем всасывания прием пищи не влияет. Абсолютная биодоступность составляет более 90%. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) наблюдается через 1–3 ч. Для прамипексола характерна линейная кинетика и относительно небольшая вариабельность концентраций между пациентами.

Распределение.

Прамипексол связывается с белками в очень незначительной степени (менее 20%). Объем распределения (V_d) составляет 400 л.

Метаболизм и выведение.

Подвергается метаболизму в незначительной степени. Около 90% дозы выводится через почки (80% - в неизмененном виде) и менее 2% - через кишечник. Общий клиренс прамипексола составляет около 500 мл/мин, почечный клиренс – около 400 мл/мин. $T_{1/2}$ колеблется от 8 часов у молодых и до 12 часов у пожилых людей.

Показания к применению

Симптоматическое лечение идиопатической болезни Паркинсона в качестве монотерапии или в комбинации с препаратам леводопы на поздней стадии заболевания, когда эффекты леводопы ослабляются или становятся непостоянными и возникают флуктуации терапевтического эффекта (включение-выключение).

Симптоматическое лечение идиопатического синдрома «беспокойных ног».

103765

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004541 - 151117
СОГЛАСОВАНО

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к прамипексолу и другим компонентам, входящим в состав препарата.
- Детский возраст (до 18 лет).

С осторожностью

Почечная недостаточность, печеночная недостаточность, артериальная гипотензия, сердечно-сосудистые заболевания, одновременный прием агонистов дофаминовых рецепторов, седативных препаратов, циметидина, амантадина, этанола.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Возможность применения препарата при беременности и в период грудного вскармливания у человека не исследована.

Возможное воздействие прамипексола на репродуктивную функцию исследовалось в экспериментах на животных. Прамипексол не проявляет тератогенности на крысах и кроликах, однако в дозах, токсичных для беременных самок, был эмбриотоксичным у крыс.

Во время беременности препарат следует назначать только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Выведение препарата с грудным молоком не изучалось. Поскольку прамипексол ингибирует секрецию пролактина, можно предположить, что он также подавляет лактацию. Поэтому препарат не следует принимать в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивая водой.

Суточную дозу равномерно делят на 3 приема.

Симптоматическое лечение болезни Паркинсона

Начальная терапия. Как указано ниже, начальную суточную дозу 0,375 мг увеличивают каждые 5–7 дней. Для уменьшения побочных эффектов, дозу необходимо подбирать постепенно до достижения максимального терапевтического эффекта.

Таблица 1

Схема повышения дозы препарата Мипексол®

Неделя	Доза (мг)	Полная суточная доза (мг)
1	3 × 0,125	0,375
2	3 × 0,25	0,75
3	3 × 0,5	1,5

При необходимости дальнейшего увеличения суточной дозы, добавляют 0,75 мг в неделю до максимальной дозы 4,5 мг/сут.

103765

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004541-151117
СОГЛАСОВАНО

Поддерживающая терапия. Индивидуальная доза должна находиться в пределах от 0,375 мг до 4,5 мг/сут. Как на ранней, так и на поздней стадии заболевания препарат был эффективен, начиная с суточной дозы 1,5 мг. При этом не исключается, что у отдельных пациентов дозы выше 1,5 мг/сут могут дать дополнительный терапевтический эффект, особенно на поздней стадии заболевания, когда показано снижение дозы леводопы.

Прекращение терапии. Препарат следует отменять постепенно в течение нескольких дней. Доза препарата должна снижаться на 0,75 мг в сутки, до тех пор, пока суточная доза не достигнет 0,75 мг. После этого дозу следует снижать на 0,375 мг в сутки.

Пациенты, получающие одновременно терапию леводопой. При одновременной терапии с леводопой, рекомендуется по мере увеличения дозы, а также во время поддерживающей терапии прамипексолом снижать дозу леводопы. Это необходимо во избежание чрезмерной дофаминергической стимуляции.

Пациенты с почечной недостаточностью. Для начальной терапии у пациентов с клиренсом креатинина (КК) выше 50 мл/мин снижение суточной дозы или частоты приема не требуется. Пациентам с клиренсом креатинина от 20 до 50 мг/мл начальную суточную дозу препарата назначают в 2 приема, начиная с 0,125 мг 2 раза в сутки (0,25 мг/сут). Не следует превышать максимальную суточную дозу – 2,25 мг прамипексола. Пациентам с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин суточную дозу препарата назначают 1 раз в день, начиная с 0,125 мг. Не следует превышать максимальную суточную дозу – 1,5 мг прамипексола.

Если во время поддерживающей терапии функция почек снижается, то суточную дозу препарата снижают на тот же процент, на который снижается клиренс креатинина, т.е. если клиренс креатинина снижается на 30%, то суточную дозу препарата необходимо снизить на 30%. Суточную дозу можно делить на два приема, если клиренс креатинина находится в пределах 20–50 мл/мин, и принимать один раз в сутки, если клиренс креатинина меньше 20 мл/мин.

Пациенты с печеночной недостаточностью.

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Симптоматическое лечение идиопатического синдрома «беспокойных ног».

Начальная терапия. Рекомендованная начальная суточная доза составляет 0,125 мг за 2–3 часа перед сном. Если пациентам требуется дополнительное снижение симптоматики, дозу можно увеличивать каждые 4–7 дней до максимальной дозы 0,75 мг в день (как представлено ниже в таблице 2).

Таблица 2

Схема повышения дозы препарата Мипексол®

103765

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004541 - 151117
СОГЛАСОВАНО

Шаги увеличения	Доза для приема 1 раз в день, вечером, мг
1	0,125
2*	0,25
3*	0,5
4*	0,75

* При необходимости.

Поддерживающая терапия. Индивидуальная доза должна находиться в пределах от 0,125 до 0,75 мг/сут.

Прекращение лечения. Лечение можно прекратить без постепенного снижения дозы. В клинических исследованиях только у 10% пациентов отмечались признаки утяжеления симптоматики после резкого прекращения лечения, данный эффект проявлялся при любой дозировке.

Пациенты с почечной недостаточностью. Выведение препарата зависит от функции почек и напрямую соотносится с клиренсом креатинина. Для пациентов с клиренсом креатинина более 20 мл/мин снижение суточной дозы не требуется. Применение прамипексола у пациентов с синдромом «беспокойных ног», страдающих почечной недостаточностью, не изучалось.

Пациенты с печеночной недостаточностью. У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Побочное действие

При использовании препарата предполагаются следующие побочные эффекты: аномальные сновидения, амнезия, нарушение поведения (симптомы импульсивных и компульсивных действий), такое как компульсивное переедание, навязчивое желание делать покупки (патологический шоппинг), гиперсексуальность, патологическая тяга к азартным играм; сердечная недостаточность, спутанность сознания, запор, бред, головокружение, дискинезия, одышка, утомляемость, галлюцинации, головная боль, икота, гиперкинезия, снижение артериального давления, бессонница, расстройства либидо, нарушение секреции антидиуретического гормона, тошнота, паранойя, периферические отеки, пневмония, зуд, сыпь и другие реакции повышенной чувствительности, беспокойство, сонливость, внезапное засыпание, обмороки, нарушение зрения, включая снижение остроты зрения и четкости восприятия, рвота, изменение массы тела, снижение аппетита.

В таблицах 3 и 4 приведены наиболее частые побочные эффекты при применении прамипексола у пациентов с болезнью Паркинсона и синдромом «беспокойных ног». Большинство побочных эффектов были легкими или умеренно выраженными, обычно проявлялись на ранних этапах терапии и исчезали при продолжении приема препарата.

103765

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004541 - 151117
СОГЛАСОВАНО

Для системно-органных классов по частоте возникновения побочных эффектов используется следующая классификация (ВОЗ): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); не установлено.

Таблица 3. Болезнь Паркинсона

Система органов	Частота	Побочный эффект
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	пневмония
Нарушения со стороны эндокринной системы	Нечасто	нарушение секреции антидиуретического гормона[1]
Нарушения психики	Часто	аномальные сновидения, нарушение поведения, спутанность сознания, галлюцинации, нарушение сна, бессонница
	Нечасто	компульсивное переедание[1], навязчивое желание делать покупки, бред, гиперфагия[1], гиперсексуальность, нарушения полового влечения, паранойя, патологическая тяга к азартным играм, беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	головокружение, дискинезия, сонливость
	Часто	головная боль
	Нечасто	амнезия, гиперкинезия, внезапное засыпание, обморок
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	нарушения зрения, включая диплопию, снижение остроты зрения и четкости восприятия
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	сердечная недостаточность[1]
Нарушения со стороны сосудов	Часто	снижение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы	Нечасто	одышка, икота
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	тошнота
	Часто	запор, рвота

103765

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004541 - 151117
СОГЛАСОВАНО

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	зуд, сыпь и другие признаки гиперчувствительности
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	утомляемость, периферические отеки, уменьшение массы тела, снижение аппетита
	Нечасто	увеличение массы тела

[1] Это побочное действие наблюдалось в процессе пострегистрационного наблюдения. С вероятностью 95% категория частоты не превышает «нечасто», но может быть ниже. Точная оценка категории частоты невозможна, так как побочное действие не зафиксировано в базе данных клинических исследований, содержащей информацию по 2762 пациентам с болезнью Паркинсона, получавших прамипексол.

Таблица 2. Синдром «беспокойных ног»

Система органов	Частота	Побочный эффект
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	пневмония
Нарушения со стороны эндокринной системы	Нечасто	нарушение секреции антидиуретического гормона[1]
Нарушения психики	Часто	аномальные сновидения, бессонница
	Нечасто	нарушения поведения, такие как компульсивное переедание, навязчивое желание делать покупки, бред[1], гиперфагия[1], гиперсексуальность, нарушения полового влечения, паранойя[1], патологическая тяга к азартным играм[1], беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	головокружение, сонливость, головная боль
	Нечасто	амнезия, дискинезия, гиперкинезия, внезапное засыпание, обморок
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	нарушения зрения, включая диплопию, снижение остроты зрения и четкости восприятия
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	сердечная недостаточность[1]
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	снижение артериального давления

103765

МИНЗДРАВ РОССИИ
РП 004541 - 151117
СОГЛАСОВАНО

Нарушения со стороны дыхательной системы	Нечасто	одышка, икота
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	тошнота
	Часто	запор, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	зуд, сыпь и другие симптомы гиперчувствительности
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	утомляемость
	Нечасто	периферические отеки, уменьшение массы тела, снижение аппетита увеличение массы тела

[1]Это побочное действие наблюдалось в процессе пострегистрационного наблюдения. С вероятностью 95% категория частоты не превышает «нечасто», но может быть ниже. Точная оценка категории частоты невозможна, так как побочное действие не зафиксировано в базе данных клинических исследований, содержащей информацию по 1395 пациентам с синдромом «беспокойных ног», получавших прамипексол.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Прамипексол в незначительной степени (менее 20%) связывается с белками плазмы крови и подвергается биотрансформации. Поэтому взаимодействия с другими препаратами, влияющими на связывание с белками плазмы, или выведение за счет биотрансформации, маловероятны.

Препараты, которые ингибируют активную секрецию катионных препаратов через почечные канальцы (например циметидин) или сами выводятся за счет активной секреции через почечные канальцы, могут взаимодействовать с прамипексолом, что выражается в снижении клиренса одного или обоих препаратов. В случае одновременного применения таких препаратов (в т.ч. амантадина) и прамипексола необходимо обращать внимание на такие признаки избыточной дофаминовой стимуляции, как дискинезия, возбуждение или галлюцинации. В подобных случаях необходимо снизить дозу.

Селегилин и леводопа не влияют на фармакокинетику прамипексола. Прамипексол не влияет на общую величину абсорбции или элиминации леводопы. Прамипексол повышает C_{max} леводопы на 40% и снижает время ее достижения с 2,5 до 0,5 часов. При увеличении дозы прамипексола рекомендуется снижение дозы леводопы, при этом дозу других противопаркинсонических лекарственных средств необходимо поддерживать на постоянном уровне.

Взаимодействие с антихолинергическими лекарственными средствами и амантадином не изучалось. Однако, взаимодействие с амантадином возможно, т.к. препараты имеют

103765

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004541-151117
СОГЛАСОВАНО

сходный механизм выведения. Антихолинергические лекарственные средства, в основном, подвергаются метаболизму, поэтому взаимодействие с прамипексолом маловероятно.

Из-за возможных кумулятивных эффектов, пациентам следует рекомендовать проявлять осторожность при приеме других седативных лекарственных средств или алкоголя в сочетании с препаратом, а также и при одновременном приеме лекарственных средств, увеличивающих концентрацию прамипексола в плазме (например циметидина).

Следует избегать одновременного приема прамипексола с антипсихотическими средствами (возможно антагонистическое действие).

Передозировка

Случаи выраженной передозировки не описаны.

Предполагаемые симптомы, свойственные фармакодинамическому профилю агонистов дофаминовых рецепторов: тошнота, рвота, гиперкинезия, галлюцинации, возбуждение и снижение артериального давления.

Лечение: специфического антидота не существует, при передозировке рекомендуется промывание желудка, симптоматическая терапия, динамическое наблюдение. Эффективность проведения гемодиализа не установлена.

При признаках возбуждения ЦНС возможно назначение нейролептиков.

Особые указания

При назначении препарата пациентам с болезнью Паркинсона и нарушением функции почек рекомендуется снижать дозу в соответствии с рекомендациями (см. раздел «Способ применения»).

Галлюцинации и спутанность сознания — известные побочные эффекты при лечении дофаминовыми агонистами и леводопой. При применении прамипексола в комбинации с леводопой на поздних стадиях заболевания галлюцинации наблюдались чаще, чем при монотерапии прамипексолом у пациентов на ранней стадии заболевания. Пациентов принимающих прамипексол и лиц осуществляющих уход за ними необходимо проинформировать о возможности возникновения галлюцинаций (в основном зрительных) и спутанности сознания.

Во время терапии болезни Паркинсона агонистами дофаминовых рецепторов, включая прамипексол, отмечены случаи патологической тяги к азартным играм, повышения либидо, гиперсексуальности, компульсивного навязчивого переедания, навязчивого желания делать покупки. Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинформированы о возможных изменениях в поведении. В таких случаях должно быть принято решение о снижении дозы препарата или о постепенном прекращении лечения.

103765

МИНЗДРАВ РОССИИ

При применении прамипексола в комбинации с леводопой на поздних стадиях болезни Паркинсона, на начальном этапе подбора дозы может развиться дискинезия, в случае появления которой, дозу леводопы необходимо уменьшить.

У пациентов с психотическими расстройствами одновременное применение антипсихотических препаратов в сочетании с прамипексолом возможно только в случае, когда потенциальная выгода превышает возможный риск. Одновременный прием прамипексола и антипсихотических средств не рекомендуется, например, если возможен дофамин-антагонистический эффект.

В случае появления зрительных нарушений рекомендуется контролировать зрение через определенные интервалы времени или же сразу после назначения препарата при наличии таких нарушений.

Необходимо проявлять осторожность при наличии у пациента тяжелого сердечно-сосудистого заболевания. В связи с риском развития ортостатической гипотензии при проведении терапии дофаминергическими препаратами рекомендуется контролировать артериальное давление, в особенности, в начале лечения.

Пациентов следует предупреждать о возможном седативном эффекте препарата. Сообщалось, что случаи сонливости и внезапного засыпания во время повседневной деятельности могут произойти в любое время в период лечения и пациенты должны быть об этом проинформированы.

Сообщалось, что при резком прекращении терапии наблюдался симптомокомплекс, напоминающий злокачественный нейролептический синдром.

Сообщения в литературе свидетельствуют о том, что лечение синдрома «беспокойных ног» дофаминергическими препаратами может привести к его усилению.

Данное усиление представляло собой более раннее начало проявления симптомов вечером (или даже во вторую половину дня), усиление этой симптоматики и распространение симптомов на другие конечности. Вместе с тем, в проведенном 26-недельном контролируемом клиническом исследовании, специально посвященном изучению данного эффекта, не было выявлено значительной разницы в усилении клинической симптоматики между группами прамипексола и плацебо.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В связи с возможностью развития сонливости и галлюцинаций, во избежание эпизодов засыпания, пациенты принимающие препарат, должны отказаться на время лечения или до исчезновения симптомов рецидива заболевания и признаков сонливости от управления автомобилем и работы с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

103765

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004541-151117
СОГЛАСОВАНО

Форма выпуска

Таблетки, 0,25 мг и 1 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Производитель/организация, принимающая претензии

АО «ФП «Оболенское», Россия.

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8, корп. 39.

Тел./факс: (4967) 36-01-07.

www.obolensk.ru

Директор по регистрации **Г.У. Сетдекова**

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1