ЛП-№(000252)-(РГ-RU) от 30.05.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Мирапекс®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: МИРАПЕКС

Международное непатентованное наименование: прамипексол

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

действующее вещество:

прамипексола дигидрохлорида моногидрат 0,25 мг или 1,0 мг (эквивалент 0,18 мг или 0,7 мг прамипексола основания)

вспомогательные вещества:

маннитол – 61,0 мг (121,50 мг), крахмал кукурузный – 39,90 мг (79,85 мг), кремния диоксид коллоидный – 1,20 мг (2,30 мг), повидон К25 – 1,15 мг (2,35 мг), магния стеарат – 1,50 мг (3,00 мг).

Описание:

Таблетки 0,25 мг: овальные таблетки белого цвета, со скошенными краями, плоские с обеих сторон. На одной стороне таблетки глубокая риска, по обе стороны которой маркировка «Р7», на другой стороне таблетки риска, по обе стороны которой маркировка символа компании.

Таблетки 1 мг: круглые таблетки белого цвета, со скошенными краями, плоские с обеих сторон. На одной стороне таблетки глубокая риска, по обе стороны которой маркировка «Р9», на другой стороне таблетки риска, по обе стороны которой маркировка символа компании.

Фармакотерапевтическая группа: противопаркинсонические препараты; дофаминергические средства; агонисты дофаминовых рецепторов

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 оборот

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

дофамина. Прамипексол *in vitro* защищает дофаминовые нейроны от дегенерации, возникающей в ответ на ишемию или метамфетаминовую нейротоксичность.

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.

Клиническая эффективность и безопасность при лечении болезни Паркинсона

У пациентов прамипексол облегчает признаки и симптомы идиопатической болезни Паркинсона. В плацебо-контролируемых исследованиях прамипексола принимали участие приблизительно 1800 пациентов с I-V стадиями заболевания по Хён и Яру. Из них приблизительно 1000 пациентов находились на поздних этапах заболевания, имели двигательные нарушения и получали сопутствующую терапию леводопой.

Как на ранних, так и на поздних стадиях болезни Паркинсона, эффективность прамипексола сохранялась на протяжении приблизительно шести месяцев контролируемых клинических исследований. На открытых этапах исследований, продолжительностью более трех лет, не было отмечено признаков снижения эффективности препарата.

В контролируемом двойном слепом клиническом исследовании продолжительностью 2 года первичная терапия прамипексолом значительно замедляла развитие двигательных нарушений и снижала частоту их возникновения в сравнении с первичной терапией леводопой. Несмотря на то, что при использовании прамипексола происходит отсрочка развития двигательных нарушений, применение леводопы способствует более выраженному улучшению двигательной функции (изменение среднего значения по шкале UPDRS [Унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона]), поэтому следует соблюдать баланс между свойствами этих препаратов. Общая частота возникновения галлюцинаций и сонливости была в целом выше на этапе повышения дозы в группе приема прамипексола. Тем не менее, не было отмечено значимых различий на этапе поддерживающей терапии. Эти факты следует учитывать при первичном назначении прамипексола пациентам с болезнью Паркинсона.

Клиническая эффективность и безопасность при использовании для лечения синдрома беспокойных ног

Оценка эффективности прамипексола была проведена в четырех плацебо контролируемых клинических исследованиях, в которых принимали участие приблизительно 1000 пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

идиопатическим синдромом беспокойных ног от умеренной до очень тяжелой степени тяжести.

В качестве первичных конечных точек эффективности использовались значения среднего изменения по сравнению с исходным уровнем по шкале оценки синдрома беспокойных ног (IRLS, Restless Legs Syndrome Rating Scale) и по шкале общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I, Clinical Global Impression-Improvement). Для обеих первичных конечных точек были отмечены статистически значимые различия для групп приема прамипексола в дозе 0,25 мг, 0,5 мг и 0,75 мг соли прамипексола в сравнении с плацебо. Спустя 12 недель лечения результат по шкале IRLS улучшился с 23,5 до 14,1 балла в случае плацебо и с 23,4 до 9,4 балла для прамипексола (объединенные данные всех вариантов доз). Скорректированное различие средних значений составляло -4,3 балла (ДИ 95%: -6,4; -2,1 балла, $p<0,0001$). Показатели частоты положительного ответа на лечение в соответствии со шкалой CGI-I (улучшение, значительное улучшение) составляли 51,2% и 72,0% для плацебо и прамипексола, соответственно (различие 20% ДИ 95%: 8,1%; 31,8%, $p<0,0005$). Эффективность была отмечена при использовании суточной дозы 0,088 мг основания (0,125 мг соли) после первой недели лечения.

В рамках плацебо контролируемого исследования с полисомнографической оценкой состояния пациента на протяжении 3 недель прием препарата МИРАПЕКС значительно снизил количество периодических движений конечностей за время, проведенное в постели.

Оценка долгосрочной эффективности проводилась в рамках плацебо контролируемого клинического исследования. Спустя 26 недель терапии было отмечено скорректированное снижение среднего значения общего результата по шкале IRLS на 13,7 и 11,1 балла в группах прамипексола и плацебо, соответственно, при статистической значимости ($p= 0,008$) среднего различия между вариантами терапии -2,6. Показатели частоты положительного ответа на лечение в соответствии со шкалой CGI-I (улучшение, значительное улучшение) составляли соответственно 50,3% (80/159) и 68,5% (111/162) в случае плацебо и прамипексола, ($p=0,001$), что соответствует показателю числа пролеченных больных на одного излеченного (NNT, number needed to treat) 6 пациентов (95%ДИ: 3,5; 13,4).

Прамипексол *in vitro* защищает нейроны от нейротоксичности леводопы.

Снижает секрецию пролактина (дозозависимо).

При длительном применении (более 3-х 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Фармакокинетика

Всасывание

Прамипексол после приема внутрь всасывается быстро и полностью. Абсолютная биодоступность составляет более 90%, максимальная концентрация в плазме крови достигается в интервале 1-3 часа после приема препарата. Одновременный прием с пищей не снижал степень всасывания прамипексола, однако он снижал ее скорость. Для прамипексола характерна линейная кинетика и относительно небольшая вариабельность концентраций в плазме крови между пациентами.

Распределение

У человека прамипексол связывается с белками в очень незначительной степени (<20%) и имеет большой объем распределения (400 л). У крыс наблюдались высокие концентрации в тканях головного мозга (приблизительно в 8 раз выше концентраций в плазме крови).

Биотрансформация

У человека прамипексол подвергается метаболизму лишь в незначительной степени.

Выведение

Выведение почками неизмененного прамипексола является основным путем выведения. Приблизительно 90% ^{14}C-меченой дозы выводится почками, менее 2% обнаруживается в кале. Общий клиренс прамипексола составляет приблизительно 500 мл/мин, а почечный клиренс составляет приблизительно 400 мл/мин. Период полувыведения ($t_{1/2}$) варьирует от 8 часов у лиц молодого возраста и до 12 часов у пожилого.

Показания к применению

Симптоматическое лечение идиопатической болезни Паркинсона у взрослых в виде монотерапии (без леводопы) или в комбинации с леводопой, т.е. на всех стадиях заболевания, в том числе на поздней стадии, когда снижается эффект от приема леводопы или он становится непостоянным, и возникают флуктуации терапевтического эффекта (феномен «изнашивания» конца дозы и феномен «включения–выключения»).

МИРАПЕКС показан к применению у взрослых пациентов для симптоматической терапии идиопатического синдрома беспокойных ног от умеренной до тяжелой степени в дозах не более 0,54 мг основания (0,75 мг соли).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к прамипексолу или к любому компоненту препарата.

Дети до 18 лет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

С осторожностью

Почечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипотензия, одновременный прием антагонистов дофаминовых рецепторов, седативных препаратов, этанола.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Влияние на беременность и лактацию у человека не исследовано.

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.

Грудное вскармливание

Выведение препарата с грудным молоком у женщин не изучалось. Концентрация препарата в молоке крыс была выше, чем в плазме. Поскольку прамипексол ингибирует секрецию пролактина, можно предположить, что он также подавляет лактацию. Поэтому препарат не следует принимать в период кормления грудью.

Фертильность

Влияния на фертильность у человека не изучались. В исследованиях на животных прамипексол оказывал влияние на эстральный цикл и снижал фертильность у самок, что ожидаемо для агониста дофамина. Результаты исследований, проводившихся на животных, не указывают на наличие прямых или косвенных признаков неблагоприятных влияний на фертильность у самцов.

Способ применения и дозы

Внутрь, вне зависимости от приёма пищи, запивая водой.

Суточную дозу равномерно делят на 3 приема.

Расчет доз ведется по прамипексола дигидрохлорида моногидрату.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Схема повышения дозы препарата МИРАПЕКС		
неделя	доза (мг)	полная суточная доза (мг)
1	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,5	1,50

При необходимости дальнейшего увеличения суточной дозы, добавляют 0,75 мг в неделю до максимальной дозы 4,5 мг в сутки. Следует отметить, что при использовании доз выше 1,5 мг в сутки повышается частота развития сонливости.

Поддерживающая терапия:

Индивидуальная доза должна находиться в пределах от 0,375 мг до 4,5 мг в сутки. 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 в сутки могут дать дополнительный терапевтический эффект, особенно на поздней стадии заболевания, когда показано снижение дозы леводопы.

Прекращение лечения:

Резкое прекращение терапии дофаминергическими средствами может повлечь за собой развитие злокачественного нейролептического синдрома. 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.

Дозы для пациентов, получающих 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.

Дозы для пациентов с почечной недостаточностью:

Для начальной терапии: у пациентов с клиренсом креатинина выше 50 мл/мин снижение суточной дозы или частоты приема не требуется. При клиренсе креатинина 20-50 мл/мин начальную суточную дозу препарата назначают в два приема, начиная с 0,125 мг 2 раза в сутки (0,25 мг в сутки). Не следует превышать максимальную суточную дозу 2,25 мг прамипексола. При клиренсе креатинина менее 20 мл/мин суточную дозу препарата назначают один 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

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.

Дозы для пациентов с печёночной недостаточностью: нет необходимости снижать дозу у пациентов с печёночной недостаточностью.

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 в таблице ниже).

Схема повышения дозы препарата МИРАПЕКС	
Шаги увеличения	Доза для приема один раз в день, вечером (мг)
1	0,125
2*	0,25
3*	0,50
4*	0,75
* при необходимости	

Поддерживающая терапия:

Индивидуальная доза должна находиться в пределах от 0,125 мг до 0,75 мг в сутки.

Терапевтический ответ пациента следует оценить спустя три месяца проведения лечения, после чего рассмотреть необходимость в продолжении терапии. В случае прерывания лечения более чем на несколько дней прием лекарственного препарата должен возобновляться посредством постепенного повышения дозы, как указано выше.

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 дозе.

Дозы для пациентов с почечной недостаточностью:

Выведение прамипексола зависит от функции почек и напрямую соотносится с клиренсом креатинина. На основании фармакокинетических исследований у лиц с почечной недостаточностью, для пациентов с клиренсом креатинина более 20 мл/мин снижение дневной дозы не требуется. Применение препарата МИРАПЕКС у пациентов с синдромом беспокойных ног, страдающих почечной недостаточностью, не изучалось.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Дозы для пациентов с печеночной недостаточностью:

Необходимость снижения дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не рассматривается, поскольку приблизительно 90% абсорбированного лекарственного средства выводится почками.

Доза для детей и подростков:

Безопасность и эффективность препарата МИРАПЕКС у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

Побочное действие

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неизвестно (частота не может быть оценена по доступным данным).

На основании анализа объединенных данных, полученных в рамках плацебо-контролируемых исследований с участием 1923 пациентов, принимавших прамипексол, и 1354 пациентов, принимавших плацебо, в обеих группах зафиксированы нежелательные реакции. У 63 % пациентов, принимавших прамипексол, и у 52 % пациентов, получавших плацебо, наблюдали не менее одной реакции на лекарственный препарат.

В таблицах 1 и 2 приведены сведения о побочных реакциях, которые встречались у 0,1 % и более пациентов, принимавших прамипексол в случае, если реакцию считали клинически значимой. Большинство побочных эффектов были легкими или средней тяжести. Обычно побочные реакции появлялись в начале курса терапии и исчезали при продолжении приема препарата.

У пациентов с болезнью Паркинсона при лечении прамипексолом по сравнению с плацебо частыми нежелательными реакциями (≥ 5 %) были тошнота, дискинезия, снижение артериального давления, головокружение, сонливость, бессонница, запор, галлюцинация, головная боль и слабость. Частота возникновения сонливости повышалась при применении доз выше 1,5 мг/сут. Самой частой нежелательной реакцией при приеме в комбинации с леводопой была дискинезия. Снижение артериального давления может возникнуть в начале лечения, особенно если доза прамипексола титруется слишком быстро.

Таблица 1. Болезнь Паркинсона

Система органов	Частота возникновения	Побочная реакция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	Пневмония
Нарушения со стороны эндокринной системы	Нечасто	Нарушение секреции антидиуретического гормона[1]
Нарушения психики	Часто	Аномальное поведение (симптомы импульсивных и компульсивных действий), аномальные сновидения, спутанность сознания, галлюцинации, бессонница
	Нечасто	Склонность к перееданию[1], патологический шоппинг, бред, гиперфагия[1], гиперсексуальность, расстройства либидо (повышение либидо, понижение либидо), паранойя, патологическая тяга к азартным играм, беспокойство, делирий
	Редко	Мания
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головокружение, дискинезия, сонливость
	Часто	Головная боль
	Нечасто	Амнезия, гиперкинезия, внезапное засыпание, обморок
	Неизвестно[2]	Антеколлис*
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Ухудшение зрения (включая диплопию, снижение остроты зрения и чёткости восприятия)
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Сердечная недостаточность[1]
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Снижение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов	Нечасто	Одышка, икота

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

грудной клетки и средостения		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота
	Часто	Запор, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Реакции гиперчувствительности, зуд, сыпь
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Редко	Спонтанная эрекция
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Утомляемость, периферические отеки
	Неизвестно	Синдром отмены агонистов дофаминовых рецепторов
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Снижение массы тела, включая снижение аппетита
	Нечасто	Увеличение массы тела

[1] Данный побочный эффект был зафиксирован в пострегистрационных наблюдениях.
С вероятностью 95 % категория частоты не превышает «нечасто», но может быть ниже. Точная оценка категории частоты невозможна, поскольку данная побочная реакция не зафиксирована в базе данных клинических исследований, содержащей информацию по 2762 пациентам с болезнью Паркинсона, принимавших прамипексол.
[2] Данные побочные эффекты не сообщались в клинических исследованиях как нежелательное явление, поэтому частота не может быть установлена.
*MedDRA LLT

Синдром беспокойных ног, наиболее распространенные побочные реакции

Наиболее часто (≥ 5 %) регистрируемые побочные реакции у пациентов с синдромом беспокойных ног, получавших прамипексол, были тошнота, головная боль, головокружение и утомляемость. Тошнота и утомляемость более часто отмечались у женщин, получавших препарат МИРАПЕКС (20,8 % и 10,5 % соответственно) по сравнению с мужчинами (6,7 % и 7,3 % соответственно).

Таблица 2. Синдром беспокойных ног

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Система органов	Частота возникновения	Побочная реакция
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	Пневмония[1]
Нарушения со стороны эндокринной системы	Нечасто	Нарушение секреции антидиуретического гормона[1]
Нарушения психики	Часто	Аномальные сновидения, бессонница
	Нечасто	Нарушение поведения (симптомы импульсивных и компульсивных действий), такое как компульсивное переедание, навязчивое желание делать покупки, бред[1], гиперфагия[1], гиперсексуальность, спутанность сознания, галлюцинации, расстройства либидо (повышение либидо, понижение либидо), паранойя[1], патологическая тяга к азартным играм[1], беспокойство, мания, делирий
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Усугубление симптомов при синдроме беспокойных ног[2]
	Часто	Головокружение, головная боль, сонливость
	Нечасто	Амнезия, дискинезия, гиперкинезия, внезапное засыпание, обморок
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нарушения зрения, включая диплопию, снижение остроты зрения и чёткости восприятия
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Сердечная недостаточность[1]
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Снижение артериального давления

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Одышка, икота
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота
	Часто	Запор, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь и другие симптомы гиперчувствительности
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Редко	Спонтанная эрекция
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Утомляемость
	Нечасто	Периферические отеки
	Неизвестно	Синдром отмены агонистов дофаминовых рецепторов, включая апатию, тревогу, депрессию, утомляемость, потливость и боль
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Уменьшение массы тела, снижение аппетита, увеличение массы тела

[1] – Данный побочный эффект был зафиксирован в пострегистрационных наблюдениях.
С вероятностью 95 % категория частоты не превышает «нечасто», но может быть ниже. Точная оценка категории частоты невозможна, поскольку данная побочная реакция не зафиксирована в базе данных клинических исследований, содержащей информацию по 1395 пациентам с синдромом беспокойных ног, принимавших прамипексол.
[2] – Частота встречаемости основана на подгруппе данных клинического исследования 248.629

Сонливость

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Применение прамипексола часто связано с сонливостью и нечасто – с чрезмерной сонливостью в дневное время и случаями внезапного засыпания (см. раздел «Особые указания»).

Расстройства либидо

На фоне приема прамипексола нечасто могут наблюдаться нарушения либидо (повышение или снижение).

Симптомы импульсивных и компульсивных действий

У пациентов, получающих терапию агонистами дофамина, включая препарат МИРАПЕКС, может наблюдаться патологическая страсть к азартным играм, повышение либидо, гиперсексуальность, навязчивое желание тратить деньги или делать покупки, компульсивное переедание (см. раздел «Особые указания»).

В межгрупповом, ретроспективном скрининговом исследовании методом «случай – контроль», включавшем 3090 пациентов с болезнью Паркинсона, у 13,6 % из всех пациентов, получавших дофаминергическую или недофаминергическую терапию, наблюдались симптомы расстройств контроля над побуждениями на протяжении последних шести месяцев. Наблюдаемые проявления включали патологическую страсть к азартным играм, навязчивое желание делать покупки, компульсивное переедание и компульсивное сексуальное поведение (гиперсексуальность).

Возможные независимые факторы риска развития расстройств контроля над побуждениями включали дофаминергическую терапию и более высокие дозы при дофаминергической терапии, более молодой возраст (≤ 65 лет), непребывание в браке и наличие в семье случаев патологического влечения к азартным играм, о которых сообщал пациент.

Сердечная недостаточность

В ходе клинических исследований и за время пострегистрационного опыта применения отмечалась сердечная недостаточность у пациентов, получавших прамипексол. В ходе фармакоэпидемиологического исследования применение прамипексола было связано с повышением риска сердечной недостаточности по сравнению с отсутствием его применения (наблюдавшееся соотношение рисков 1,86; 95 % ДИ, 1,21-2,85).

Передозировка

Случаи выраженной передозировки не описаны.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Лечение: установленного антидота не существует, при передозировке рекомендуется промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия, внутривенное введение жидкости, контроль ЭКГ.

Эффективность проведения гемодиализа не установлена.

При признаках возбуждения ЦНС возможно назначение нейролептиков.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Связывание с белками плазмы крови

Прамипексол в незначительной степени (<20%) связывается с белками плазмы и подвергается биотрансформации. Поэтому взаимодействия с другими средствами, влияющими на связывание с белками плазмы или выведение за счёт биотрансформации, маловероятны. Взаимодействие с антихолинергическими средствами не изучалось. Однако, поскольку антихолинергические лекарственные средства в основном выводятся путем биотрансформации, потенциальное взаимодействие с прамипексолом маловероятно. Фармакокинетического взаимодействия с селегилином или леводопой нет.

Ингибиторы/конкуренты активного пути выделения препарата почками

Циметидин сокращает почечный клиренс прамипексола примерно на 34%, вероятно, путем угнетения катионной секреторной транспортной системы почечных канальцев. Поэтому лекарственные средства, которые являются ингибиторами этого метаболического пути активного выделения препарата почками, либо выводящиеся этим путем, такие как циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, хинин и прокаинамид, могут взаимодействовать с прамипексолом, что может привести к снижению клиренса прамипексола. Следует учитывать возможность снижения дозы прамипексола при приеме этих лекарственных средств одновременно с препаратом МИРАПЕКС.

Сочетание с леводопой

При применении препарата МИРАПЕКС в комбинации с леводопой и увеличении дозы препарата МИРАПЕКС у пациентов с болезнью Паркинсона рекомендуется снижение дозы леводопы, при этом дозу других противопаркинсонических лекарственных средств необходимо поддерживать на постоянном уровне.

Вследствие возможных аддитивных эффектов, пациентам следует рекомендовать проявлять осторожность при приёме других седативных лекарственных средств или алкоголя в сочетании с препаратом МИРАПЕКС.

Антипсихотические лекарственные препараты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Одновременный прием антипсихотических лекарственных средств и прамипексола не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»), например, если возможен дофамин-антагонистический эффект.

Особые указания

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью рекомендуется снижение дозы препарата МИРАПЕКС (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Галлюцинации и спутанность сознания

Галлюцинации и спутанность сознания - известные побочные эффекты при лечении агонистами дофамина и леводопой.

Галлюцинации чаще наблюдаются при лечении препаратом МИРАПЕКС в комбинации с леводопой у пациентов с развёрнутой стадией болезни Паркинсона, чем при монотерапии пациентов с болезнью Паркинсона на ранней стадии заболевания. Пациентов следует проинформировать о том, что могут развиваться галлюцинации (преимущественно зрительные). Пациенты должны быть предупреждены о том, что могут наблюдаться галлюцинации, влияющие на способность к вождению.

Нарушение поведения (являющееся отражением симптомов расстройства контроля над побуждениями и компульсивного поведения)

Пациенты и лица, которые о них заботятся, должны быть проинформированы о том, что в связи с лечением пациентов дофаминергическими средствами возможно возникновение признаков аномального поведения (симптомов импульсивных и компульсивных действий), такого как склонность к перееданию, навязчивое желание делать покупки (патологический шоппинг), повышение либидо, гиперсексуальность и патологическая тяга к азартным играм. В таких случаях должно быть рассмотрено решение о снижении дозы/постепенном прекращении лечения.

Мания и делирий

За пациентами следует проводить регулярное наблюдение на предмет развития мании и делирия. Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть осведомлены, что мания и делирий могут возникнуть у пациентов, принимающих прамипексол. В случаях развития подобных симптомов следует решить вопрос о снижении дозы препарата или его отмене.

Пациенты с психотическими нарушениями

У пациентов с психотическими расстройствами назначение дофаминовых агонистов в сочетании с прамипексолом возможно только после предварительной оценки возможного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

риска-пользы. Одновременный прием прамипексола и антипсихотических средств не рекомендуется, например, если возможен дофамин-антагонистический эффект (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Офтальмологический мониторинг

Рекомендуется проверять зрение через определённые интервалы времени или же сразу после назначения препарата при наличии нарушений зрения.

Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания

Необходимо проявлять осторожность при наличии у больного тяжёлого сердечно-сосудистого заболевания. В связи с риском развития ортостатической гипотензии при проведении дофаминергической терапии рекомендуется контролировать артериальное давление, особенно в начале лечения.

Дискинезия

При применении препарата МИРАПЕКС 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.

Дистония

У пациентов с болезнью Паркинсона может наблюдаться такое нарушение, как аксиальная дистония в виде антеколлиса, камптокормии или плеврототонуса (синдрома «Пизанской башни»). Получены единичные сообщения о развитии дистонии после начала лечения агонистами дофаминовых рецепторов, в том числе прамипексолом, однако наличие четкой причинной связи между терапией и этим нарушением не установлено. Дистония может развиваться также и спустя несколько месяцев после начала лечения вышеуказанными препаратами или изменения режима их дозирования. В случае развития дистонии следует пересмотреть режим применения дофаминергических препаратов и при необходимости скорректировать его.

Внезапное засыпание и сонливость

Пациентов следует предупреждать о возможном седативном эффекте препарата, включая сонливость и внезапное засыпание во время дневной деятельности. Случаи засыпания во время повседневной деятельности, иногда без каких-либо предшествующих признаков, отмечали нечасто. Пациентам следует объяснить, что в случае появления повышенной сонливости или эпизодов внезапного засыпания во время дневной активности (например, при разговоре, приёме пищи и т.д.), которые могут случиться в любое время во время лечения, им нельзя управлять транспортными средствами или участвовать в потенциально опасных видах деятельности, и следует проконсультироваться с врачом. Необходимо рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или прекращении терапии препаратом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Из-за возможности развития аддитивного эффекта необходимо с осторожностью принимать одновременно с прамипексолом другие седативные лекарственные препараты или алкоголь.

Синдром отмены агонистов дофаминовых рецепторов

Зарегистрированы случаи развития синдрома отмены лекарственного препарата во время или после прекращения приема агонистов дофаминовых рецепторов, в том числе прамипексола. К факторам риска может относиться высокая кумулятивная экспозиция дофаминергических препаратов. Симптомы отмены не отвечают на применение леводопы. Они могут включать апатию, тревожность, депрессию, утомляемость, потливость и боль. Прежде чем пациент прекратит применение препарата, его следует предупредить о возможности возникновения симптомов отмены. Следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента во время и после отмены препарата. В случае развития тяжелых симптомов отмены можно рассмотреть возможность временного возобновления терапии агонистами дофаминовых рецепторов в минимальной эффективной дозе.

Меланома

Эпидемиологические исследования показали, что у пациентов с болезнью Паркинсона имеется высокий риск (от 2 до, приблизительно, 6 раз выше) развития меланомы, чем у общей популяции. Является ли этот повышенный риск следствием болезни Паркинсона, или связан с другими факторами, такими как прием лекарств, которые используются при болезни Паркинсона, неизвестно.

Вследствие причин, приведенных выше, пациенты и лица, которые о них заботятся, должны быть проинформированы о том, что в период приема прамипексола или других дофаминергических лекарств необходимо внимательно относиться к возможному развитию меланомы.

Злокачественный нейролептический синдром

Имеются сообщения о том, что при внезапном прекращении терапии дофаминергическими препаратами могут наблюдаться симптомы злокачественного нейролептического синдрома (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Усиление синдрома беспокойных ног

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.

Лечение препаратом МИРАПЕКС следует начинать с рекомендованной дозы 0,125 мг и увеличивать ее до максимальной рекомендованной суточной дозы 0,75 мг только в случае

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

необходимости дополнительного облегчения симптомов. Перед началом лечения пациентов следует проинформировать о возможности усугубления симптомов. Они должны регулярно находиться под наблюдением врача на предмет усугубления симптомов. При усугублении симптомов следует пересмотреть достаточность лечения прамипексолом и рассмотреть возможность коррекции дозы или прекращения терапии.

Влияние препарата на способность управления транспортными средствами, механизмами

Прамипексол может оказывать значительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Могут возникать галлюцинации или сонливость.

Пациенты, принимающие прамипексол, у которых развиваются сонливость и/или внезапные приступы сна, должны быть информированы о необходимости воздержаться от управления транспортными средствами или занятий деятельностью, при которой из-за ослабленной бдительности они могут подвергать себя или других опасности получения серьезной травмы или смерти (например, при работе с механизмами) до исчезновения указанных симптомов.

Форма выпуска

Таблетки 0,25 мг или 1 мг.

По 10 таблеток в блистере из Al/Al. 3 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 ºС, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.05.2024 № 10452
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Наименование и адрес места осуществления производства лекарственного препарата

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3

Тел: +7 495 544 50 44

Факс: +7 495 544 56 20