МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002305-151018
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА **Прамипексол-Тева**

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Прамипексол-Тева

Международное непатентованное наименование (МНН): прамипексол

Лекарственная форма: таблетки

Состав

В 1 таблетке содержится: *активное вещество* прамипексола дигидрохлорида моногидрат 0,125 мг/0,25 мг/0,50 мг/1,00 мг; *вспомогательные вещества:* маннитол 35,185 мг/70,37 мг/140,74 мг/140,24 мг; целлюлоза микрокристаллическая 18,00 мг/36,00 мг/72,00 мг/72,00 мг; карбоксиметилкрахмал натрия 3,00 мг/6,00 мг/12,00 мг/12,00 мг; повидон-К25 1,80 мг/3,60 мг/7,20 мг/7,20 мг; кремния диоксид коллоидный 0,30 мг/0,60 мг/1,20 мг/1,20 мг; магния стеарат 0,57 мг/1,14 мг/2,28 мг/2,28 мг; натрия стеарилфумарат 1,02 мг/2,04 мг/4,08 мг/4,08 мг.

Описание

Таблетки 0,125 мг. Белые или почти белые круглые плоские таблетки с фаской. На одной стороне - гравировка «93», на другой - «Р1».

Таблетки 0,25 мг. Белые или почти белые круглые плоские таблетки с фаской. На одной стороне - гравировка «93», на другой - риска и гравировка «Р2» сверху и снизу от риски.

Таблетки 0,5 мг. Белые или почти белые овальные двояковыпуклые таблетки. На одной стороне - гравировка «8023», на другой - риска и гравировка «9» и «3» слева и справа от риски.

Таблетки 1 мг. Белые или почти белые круглые плоские таблетки с фаской. На одной стороне - гравировка «93», на другой - риска и гравировка «8024» сверху и снизу от риски.

Фармакотерапевтическая группа: противопаркинсоническое средство - дофамина агонист.

Код АТХ: N04BC05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Прамипексол - агонист дофаминовых рецепторов, с высокой селективностью и специфичностью связывается с дофаминовыми D_2-рецепторами, обладает выраженным сродством к дофаминовым 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, защищает дофаминергические нейроны от дегенерации, возникающей в ответ на ишемию или метамфетаминовую нейротоксичность.

В клинических исследованиях была показана эффективность терапии прамипексолом на поздних стадиях болезни Паркинсона, при которой наблюдалось существенное снижение числа двигательных нарушений и значительно более позднее развитие осложнений по сравнению с монотерапией леводопой.

Фармакокинетика

Всасывание. Прамипексол после приема внутрь быстро и полностью всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме (C_{max}) примерно через 1-3 часа. Абсолютная биодоступность прамипексола превышает 90%. Скорость всасывания снижается при приеме пищи, однако на общий объем всасывания прием пищи не влияет. Для прамипексола характерна линейная кинетика и относительно небольшая вариабельность концентраций между отдельными пациентами.

Распределение. Объем распределения (V_d) составляет 400 л. Связывание с белками плазмы - менее 20%.

Метаболизм и выведение. Незначительно метаболизируется в организме. Около 90% дозы выводится почками (80% - в неизменном виде) и менее 2% - с калом. Общий клиренс прамипексола составляет около 500 мл/мин, почечный клиренс - около 400 мл/мин.

Величина конечного периода полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 8 часов у молодых здоровых добровольцев и около 12 часов - у пожилых людей.

Показания к применению

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

Противопоказания

Гиперчувствительность к прамипексолу или любому из компонентов препарата; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет.

С осторожностью

Почечная недостаточность, артериальная гипотензия, сердечно-сосудистые заболевания, одновременное использование с агонистами дофаминовых рецепторов, седативными препаратами, циметидином, амантадином, этанолом, беременность.

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. Препарат не следует назначать при беременности.

Грудное вскармливание

Выведение прамипексола с грудным молоком не изучалось. Поскольку прамипексол ингибирует секрецию пролактина, возможно, что он также подавляет лактацию. Поэтому препарат не следует принимать в период кормления грудью.

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 риска побочных эффектов, дозу необходимо подбирать постепенно до достижения максимального терапевтического эффекта.

Неделя	Доза (мг)	Полная суточная доза (мг)
1	3x125	0,375
2	3x0,25	0,75
3	3x0,5	1,50

При необходимости увеличения суточной дозы добавляют по 0,75 мг прамипексола дигидрохлорида в неделю до максимальной суточной дозы 4,5 мг в сутки.

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 оказывать дополнительный терапевтический эффект, особенно на поздней стадии заболевания, когда показано снижение дозы леводопы.

Прекращение лечения. 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, что необходимо для предупреждения 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 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 прамипексола

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

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

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 препарата 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 прамипексола у пациентов с синдромом «беспокойных ног», страдающих почечной недостаточностью, не изучалось.

Дозы для пациентов с печеночной недостаточностью

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

Дозы для детей и подростков

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

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, гиперкинезия, галлюцинации, возбуждение и снижение артериального давления (АД).

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия. Специфического антидота не существует. Эффективность проведения гемодиализа не установлена.

Побочное действие

У пациентов с болезнью Паркинсона при лечении прамипексолом частыми побочными реакциями (≥ 5 %) были тошнота, дискинезия, артериальная гипотензия, головокружение, сонливость, бессонница, запор, галлюцинации, головная боль и утомляемость. Частота возникновения сонливости повышалась при применении доз 1,5 мг в сутки. Частой побочной реакцией при приеме препарата в комбинации с леводопой была дискинезия. В начале лечения может возникнуть артериальная гипотензия, особенно в случае слишком быстрого титрования дозировки прамипексола.

Таблица 1. Наиболее частые нежелательные реакции при применении прамипексола у пациентов с болезнью Паркинсона

Система органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	головокружение, дискинезия, сонливость
	часто	головная боль

	нечасто	амнезия, гиперкинезия, внезапный приступ сонливости, обмороки
Нарушения со стороны эндокринной системы	нечасто	нарушение секреции антидиуретического гормона*
Нарушения со стороны сердца	часто	артериальная гипотензия
	нечасто	сердечная недостаточность[1]
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень часто	тошнота
	часто	запор, рвота
Нарушения психики	часто	нарушения сна, симптомы расстройства контроля на мотивацией и компульсивное поведение, спутанность сознания, галлюцинации, бессонница
	нечасто	переедание[1], патологическое влечение к посещению магазинов, патологическое влечение к азартным играм, гиперфагия[1], мания, гиперсексуальность; расстройства либидо (повышение или понижение), паранойя, беспокойство
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	нечасто	одышка, икота
Нарушения со стороны органа зрения	часто	нарушения зрения, включая диплопию, нечеткость зрения и снижение остроты зрения
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто	гиперчувствительность, зуд, сыпь
Инфекционные и паразитарные заболевания	нечасто	пневмония
Общие расстройства и нарушения в месте введения	часто	утомляемость, периферические отеки
Нарушения, выявленные при специальных исследованиях	часто	уменьшение массы тела, снижение аппетита
	нечасто	увеличение массы тела

[1] *Нежелательная реакция в пострегистрационный период. В 95% случаев частота не выше ≥1/1000- <1/100, но может быть ниже. Установление точной частоты невозможно, поскольку нежелательная реакция не выявлена во время клинических исследований среди 2762 пациентов с болезнью Паркинсона, принимавших прамипексол.*

Сонливость. Применение прамипексола часто сопровождается сонливостью и нечасто - чрезмерной сонливостью в дневное время и случаями внезапного наступления сна.

Расстройства контроля мотивации и компульсивное поведение. Во время перекрестного ретроспективного скрининга и исследований методом «случай-контроль», в котором участвовали 3090 пациентов с болезнью Паркинсона, у 13,6% пациентов, получавших дофаминергическую или недофаминергическую терапию, отмечали симптомы расстройства контроля над мотивацией в течение последних 6 мес.: в том числе патологическое влечение к азартным играм, непреодолимое влечение к совершению покупок, непомерную потребность в пище, а также компульсивное сексуальное поведение (гиперсексуальность). Возможные независимые факторы риска возникновения расстройств контроля над мотивацией включали дофаминергическую терапию, возраст <65 лет, непребывание в браке и наличие в семье случаев патологического влечения к азартным играм, о которых сообщал пациент.

Сердечная недостаточность. В пострегистрационных клинических исследованиях у отдельных пациентов, получавших прамипексол, отмечалась сердечная недостаточность. В фармакоэпидемиологическом исследовании применение прамипексола сопровождалось повышением риска сердечной недостаточности по сравнению с отсутствием его применения (соотношение риска 1,86; 95% CI, 1,21-2,85).

Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются, или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Таблица 2. Наиболее частые нежелательные реакции при применении прамипексола у пациентов с синдромом «беспокойных ног».

Система органов	Частота	Побочный эффект
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головокружения, головная боль, сонливость
	нечасто	амнезия, дискинезия, гиперкинезия, внезапное засыпание, обморок
Нарушения со стороны эндокринной системы	нечасто	нарушение секреции антидиуретического гормона[2]
Нарушения со стороны сердца	нечасто	сердечная недостаточность
Нарушения со стороны сосудов	нечасто	снижение артериального давления
Нарушения психики	часто	аномальные сновидения, бессонница
	нечасто	нарушения поведения (симптомы импульсивных и компульсивных действий), такие как: компульсивное

		переедание, навязчивое желание делать покупки, бред, гиперфагия, гиперсексуальность, спутанность сознания, галлюцинации, нарушения полового влечения, паранойя, беспокойство, патологическая тяга к азартным играм
Инфекционные и паразитарные заболевания	нечасто	пневмония
Нарушения со стороны органа зрения	нечасто	нарушения зрения, включая диплопию, снижение остроты зрения и четкости восприятия
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	зуд, сыпь и другие симптомы гиперчувствительности
Общие нарушения	часто	утомляемость
	нечасто	периферические отеки
Нарушения, выявленные при специальных исследованиях	нечасто	уменьшение массы тела, снижение аппетита, увеличение массы тела

[2]*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 нежелательные реакции не зафиксированы в базе данных клинических исследований, содержащей информацию по 1395 пациентам с синдромом «беспокойных ног», получавших прамипексол.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Связывание с белками крови. 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. Взаимодействие с антихолинергическими лекарственными средствами и амантадином не изучалось. Однако взаимодействие с амантадином возможно, т.к. препараты имеют сходный механизм

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

Фармакокинетического взаимодействия с селегинином или леводопой не отмечено.

Ингибиторы/конкуренты активного пути выделения препарата почками. Циметидин сокращает почечный клиренс прамипексола примерно на 34%, вероятно, за счет 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 препарата. Следует учитывать возможность снижения дозы прамипексола при одновременном приеме этих лекарственных средств.

Сочетание с леводопой. При увеличении дозы препарата у пациентов с болезнью Паркинсона рекомендуется снижение дозы леводопы, при этом дозу других противопаркинсонических средств необходимо поддерживать на постоянном уровне. Вследствие возможных аддитивных эффектов пациентам следует рекомендовать проявлять осторожность при приеме других седативных лекарственных средств или этанола в сочетании с прамипексолом.

Антипсихотические лекарственные препараты. Одновременный прием антипсихотических лекарственных средств и прамипексола не рекомендуется, например, в случае использования препаратов, являющихся антагонистами дофамина.

Особые указания

Почечная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью рекомендуется снижение дозы препарата Прамипексол-Тева.

Галлюцинации. Галлюцинации и спутанность сознания - характерные нежелательные реакции при лечении агонистами дофаминовых рецепторов и леводопой. Галлюцинации чаще наблюдаются при лечении прамипексолом в комбинации с леводопой у пациентов с развернутой 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 автотранспорта.

Расстройства контроля над побуждением. Пациенты и лица, которые о них заботятся, должны знать о том, что в связи с лечением пациентов дофаминергическими средствами возможно возникновение признаков аномального поведения (импульсивных и

компульсивных действий), таких как: склонность к перееданию, навязчивое желание делать покупки (патологический шопинг), гиперсексуальность и патологическая тяга к азартным играм. В таких случаях должно быть принято решение о снижении дозы/постепенном прекращении лечения.

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

Пациенты с психотическими расстройствами. У пациентов с психическими расстройствами назначение дофаминовых агонистов в сочетании прамипексолом возможно только после предварительной оценки возможного риска-пользы. Одновременный прием прамипексола и антипсихотических средств не рекомендуется, например, если возможен дофамин-антагонистичекий эффект.

Офтальмологический мониторинг. В случае появления зрительных нарушений необходимо проводить регулярное офтальмологическое обследование.

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

Дискинезия. 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.

Внезапное засыпание и сонливость. Пациентов следует предупреждать о возможном седативном эффекте прамипексола, включая сонливость и внезапное засыпание во время дневной деятельности. Пациентам следует объяснить, что в случае появления повышенной сонливости или эпизодов внезапного засыпания во время дневной активности (например, при разговоре, приеме пищи), которые могут случиться в любое время во время лечения, им нельзя водить автомобиль или участвовать в потенциально опасных видах деятельности, и следует проконсультироваться с врачом. Из-за возможности развития аддитивного эффекта необходимо с осторожностью принимать одновременно с прамипексолом другие седативные лекарственные препараты или алкоголь.

Меланома. Эпидемиологические исследования показали, что у пациентов с болезнью Паркинсона имеется высокий риск (от 2 до, приблизительно, 6 раз выше) развития

меланомы, чем в 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 средств 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.

Остатки препарата в фекалиях. Некоторые пациенты сообщали о наличии в фекалиях остатков, напоминающих целые таблетки препарата. Если пациент сообщает о подобном явлении, врач должен провести повторную оценку реакции пациента на лечение.

Сообщения в литературе указывают на то, 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 второй половине дня), усиление симптоматики и распространение симптомов на другие конечности. Вместе с тем, в проведенном 26-недельном контролируемом клиническом исследовании, специально посвященном изучениею данного эффекта, не было выявлено значительной разницы в усилении клинической симптоматики между группами прамипексола и плацебо.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат Прамипексол-Тева может оказывать значительное влияние на способность управлять автомобилем или работать с техническими устройствами. 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, требующих повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки 0,125 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг.

По 90 таблеток во флаконы ПЭВП, с крышкой из полипропилена, снабженной системой против вскрытия детьми. 1 флакон с инструкцией по применению в картонной пачку.

По 10 таблеток в ОПА/Al/ПВХ-Al/ПВХ/ПВАХ блистер. По 3 или 5, или 10 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель

Тева Канада Лимитед,

5691 Мейн Стрит, Стоуффвилл, Онтарио, Канада L4A 1H5

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35/36

Представитель фирмы



Крючкова И.Е.