

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Мирапекс® ПД

наименование лекарственного препарата

**таблетки с пролонгированным высвобождением,
0,375 мг, 0,75 мг, 1,5 мг, 3 мг**

лекарственная форма, дозировка

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия
Роттендорф Фарма ГмбХ, Германия

наименование производителя, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения « ____ » 26 04 22 20 ____ г.

Старая редакция		Новая редакция	
Лекарственная форма:	таблетки	Лекарственная форма:	таблетки с пролонгированным высвобождением
пролонгированного действия			
Состав: 1 таблетка пролонгированного действия содержит: <u>действующее вещество:</u> прамипексола дигидрохлорида моногидрат 0,375 мг; 0,75 мг; 1,5 мг; 3,0 мг или 4,5 мг (эквивалент 0,26 мг; 0,52 мг; 1,05 мг; 2,1 мг или 3,15 мг прамипексола основания); <u>вспомогательные вещества:</u> <u>Таблетки дозировкой 0,375 мг</u> гипромеллоза 2208 - 112,500 мг; крахмал кукурузный - 119,375 мг; карбомер 941-15,000 мг;		Состав: 1 таблетка с пролонгированным высвобождением содержит: <u>действующее вещество:</u> прамипексола дигидрохлорида моногидрат 0,375 мг; 0,75 мг; 1,5 мг или 3,0 мг (эквивалент 0,26 мг; 0,52 мг; 1,05 мг или 2,1 мг прамипексола основания); <u>вспомогательные вещества:</u> <u>Таблетки дозировкой 0,375 мг</u> гипромеллоза 2208 - 112,500 мг; крахмал кукурузный - 119,375 мг; карбомер 941-15,000 мг;	

Изменение № 4 к Инструкции ЛП-000710 с. 2

Старая редакция	Новая редакция
кремния диоксид коллоидный - 1,500 мг; магния стеарат - 1,250 мг.	кремния диоксид коллоидный - 1,500 мг; магния стеарат - 1,250 мг.
<u>Таблетки дозировкой 0,75 мг</u> гипромеллоза 2208 - 148,500 мг; крахмал кукурузный - 160,620 мг; карбомер 941-16,500 мг; кремния диоксид коллоидный - 1,980 мг; магния стеарат - 1,650 мг.	<u>Таблетки дозировкой 0,75 мг</u> гипромеллоза 2208 - 148,500 мг; крахмал кукурузный - 160,620 мг; карбомер 941-16,500 мг; кремния диоксид коллоидный - 1,980 мг; магния стеарат - 1,650 мг.
<u>Таблетки дозировкой 1,5 мг</u> гипромеллоза 2208 - 157,500 мг; крахмал кукурузный - 169,650 мг; карбомер 941-17,500 мг; кремния диоксид коллоидный - 2,100 мг; магния стеарат - 1,750 мг.	<u>Таблетки дозировкой 1,5 мг</u> гипромеллоза 2208 - 157,500 мг; крахмал кукурузный - 169,650 мг; карбомер 941-17,500 мг; кремния диоксид коллоидный - 2,100 мг; магния стеарат - 1,750 мг.
<u>Таблетки дозировкой 3,0 мг</u> гипромеллоза 2208 - 191,250 мг; крахмал кукурузный - 209,075 мг; карбомер 941-17,000 мг; кремния диоксид коллоидный - 2,550 мг; магния стеарат - 2,125 мг.	<u>Таблетки дозировкой 3,0 мг</u> гипромеллоза 2208 - 191,250 мг; крахмал кукурузный - 209,075 мг; карбомер 941-17,000 мг; кремния диоксид коллоидный - 2,550 мг; магния стеарат - 2,125 мг.
<u>Таблетки дозировкой 4,5 мг</u> гипромеллоза 2208 - 225,000 мг; крахмал кукурузный - 250,000 мг; карбомер 941-15,000 мг; кремния диоксид коллоидный - 3,000 мг; магния стеарат - 2,500 мг.	
Описание: <u>Таблетки дозировкой 0,375 мг</u>	Описание: <u>Таблетки дозировкой 0,375 мг</u>

Старая редакция	Новая редакция
Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые со скошенными краями таблетки. На одной стороне таблетки гравировка логотипа компании, на другой стороне – гравировка «P1».	Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые со скошенными краями таблетки. На одной стороне таблетки гравировка логотипа компании, на другой стороне – гравировка «P1».
<u>Таблетки дозировкой 0,75 мг</u> Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые со скошенными краями таблетки. На одной стороне таблетки гравировка логотипа компании, на другой стороне – гравировка «P2».	<u>Таблетки дозировкой 0,75 мг</u> Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые со скошенными краями таблетки. На одной стороне таблетки гравировка логотипа компании, на другой стороне – гравировка «P2».
<u>Таблетки дозировкой 1,5 мг</u> Белые или почти белые, овальные двояковыпуклые таблетки. На одной стороне таблетки гравировка логотипа компании, на другой стороне – гравировка «P3».	<u>Таблетки дозировкой 1,5 мг</u> Белые или почти белые, овальные двояковыпуклые таблетки. На одной стороне таблетки гравировка логотипа компании, на другой стороне – гравировка «P3».
<u>Таблетки дозировкой 3,0 мг</u> Белые или почти белые, овальные двояковыпуклые таблетки. На одной стороне таблетки гравировка логотипа компании, на другой стороне – гравировка «P4».	<u>Таблетки дозировкой 3,0 мг</u> Белые или почти белые, овальные двояковыпуклые таблетки. На одной стороне таблетки гравировка логотипа компании, на другой стороне – гравировка «P4».
<u>Таблетки дозировкой 4,5 мг</u> Белые или почти белые, овальные двояковыпуклые таблетки. На одной стороне таблетки гравировка логотипа компании, на другой стороне – гравировка «P5».	

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства Фармакодинамика Прамипексол - агонист дофаминовых рецепторов, с высокой селективностью и специфичностью связывается с дофаминовыми рецепторами подгруппы D₂, из которых обладает наиболее выраженным сродством к D₃ рецепторам. Уменьшает дефицит двигательной активности при паркинсонизме за счёт стимулирования дофаминовых рецепторов в полосатом теле. Прамипексол ингибирует синтез, высвобождение и оборот дофамина. Прамипексол <i>in vitro</i> защищает дофаминовые нейроны от дегенерации, возникающей в ответ на ишемию или метамфетаминовую нейротоксичность. Прамипексол <i>in vitro</i> защищает нейроны от нейротоксичности леводопы. Дозозависимо снижает секрецию пролактина. В клинических исследованиях на здоровых добровольцах, у которых увеличивали дозу Мирапекса ПД быстрее, чем в принятых рекомендациях (каждые 3 дня), вплоть до 4,5 мг в сутки, наблюдалось увеличение артериального давления и частоты сердечных сокращений. В исследованиях с участием больных данный эффект не наблюдался. <i>Клиническая эффективность и безопасность при лечении болезни Паркинсона</i>	Фармакологические свойства Фармакодинамика Прамипексол - агонист дофаминовых рецепторов, с высокой селективностью и специфичностью связывается с дофаминовыми рецепторами подгруппы D₂, из которых обладает наиболее выраженным сродством к D₃ рецепторам. Уменьшает дефицит двигательной активности при паркинсонизме за счёт стимулирования дофаминовых рецепторов в полосатом теле. Прамипексол ингибирует синтез, высвобождение и оборот дофамина. Прамипексол <i>in vitro</i> защищает дофаминовые нейроны от дегенерации, возникающей в ответ на ишемию или метамфетаминовую нейротоксичность. Прамипексол <i>in vitro</i> защищает нейроны от нейротоксичности леводопы. Дозозависимо снижает секрецию пролактина. В клинических исследованиях на здоровых добровольцах, у которых увеличивали дозу препарата Мирапекс ПД быстрее, чем в принятых рекомендациях (каждые 3 дня), вплоть до 4,5 мг в сутки, наблюдалось увеличение артериального давления и частоты сердечных сокращений. В исследованиях с участием больных данный эффект не наблюдался. <i>Клиническая эффективность и безопасность при лечении болезни Паркинсона</i>

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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. Оценка безопасности и эффективности препарата Миралекс ПД при лечении болезни Паркинсона проводилась в рамках международной программы разработки лекарственного препарата, включавшей три рандомизированных контролируемых исследования. Два исследования были проведены у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона, одно – у пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 539 пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона, было продемонстрировано превосходство препарата Миралекс ПД над плацебо спустя 18 недель лечения как согласно первичным (результат по II+III частям шкалы UPDRS), так и вторичным (частота ответа в соответствии с CGI-I [Шкала общего клинического впечатления -	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. Оценка безопасности и эффективности препарата Миралекс ПД при лечении болезни Паркинсона проводилась в рамках международной программы разработки лекарственного препарата, включавшей три рандомизированных контролируемых исследования. Два исследования были проведены у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона, одно – у пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 539 пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона, было продемонстрировано превосходство препарата Миралекс ПД над плацебо спустя 18 недель лечения как согласно первичным (результат по II+III частям шкалы UPDRS), так и вторичным (частота ответа в соответствии с CGI-I [Шкала общего клинического впечатления -

Старая редакция	Новая редакция
улучшение] и PGI-I [Шкала общего впечатления пациента - улучшение]) ключевым конечным точкам эффективности. У пациентов, получавших лечение на протяжении 33 недель, было продемонстрировано сохранение эффективности препарата. На 33 неделе исследования Мирапекс ПД в виде таблеток пролонгированного действия продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с таблетками немедленного высвобождения согласно результатам оценки по II+III частям шкалы UPDRS. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем в сумме 517 пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона, получавших сопутствующую терапию леводопой, было продемонстрировано превосходство препарата Мирапекс ПД над плацебо спустя 18 недель лечения как для первичной (результат по II+III частям шкалы UPDRS), так и для вторичной (период «выключения») ключевых конечных точек эффективности. В двойном слепом клиническом исследовании у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона была проведена оценка эффективности и переносимости перехода за одну ночь с Мирапекс таблеток немедленного высвобождения на Мирапекс ПД при сохранении суточной дозы. Эффективность	улучшение] и PGI-I [Шкала общего впечатления пациента - улучшение]) ключевым конечным точкам эффективности. У пациентов, получавших лечение на протяжении 33 недель, было продемонстрировано сохранение эффективности препарата. На 33 неделе исследования Мирапекс ПД в виде таблеток с пролонгированным высвобождением продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с таблетками немедленного высвобождения согласно результатам оценки по II+III частям шкалы UPDRS. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем в сумме 517 пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона, получавших сопутствующую терапию леводопой, было продемонстрировано превосходство препарата Мирапекс ПД над плацебо спустя 18 недель лечения как для первичной (результат по II+III частям шкалы UPDRS), так и для вторичной (период «выключения») ключевых конечных точек эффективности. В двойном слепом клиническом исследовании у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона была проведена оценка эффективности и переносимости перехода за одну ночь с Мирапекс таблеток немедленного высвобождения на Мирапекс ПД при сохранении суточной дозы. Эффективность

Старая редакция	Новая редакция
сохранилась у 87 из 103 пациентов, которые перешли на прием препарата Мирапекс ПД. Из этих 87 пациентов у 82,8% доза не претерпела изменений, у 13,8% она была увеличена, а у 3,4% - уменьшена. У 8 из 16 пациентов, которые не соответствовали критериям сохранения эффективности согласно результатам II+III частям шкалы UPDRS, изменения по сравнению с исходным уровнем не являлись клинически значимыми. Только у одного пациента, который перешел на прием Мирапекс ПД, было отмечено нежелательное явление, связанное с проводимой терапией и повлекшее за собой прекращение лечения.	сохранилась у 87 из 103 пациентов, которые перешли на прием препарата Мирапекс ПД. Из этих 87 пациентов у 82,8% доза не претерпела изменений, у 13,8% она была увеличена, а у 3,4% - уменьшена. У 8 из 16 пациентов, которые не соответствовали критериям сохранения эффективности согласно результатам II+III частям шкалы UPDRS, изменения по сравнению с исходным уровнем не являлись клинически значимыми. Только у одного пациента, который перешел на прием Мирапекс ПД, было отмечено нежелательное явление, связанное с проводимой терапией и повлекшее за собой прекращение лечения.
Фармакокинетика <i>Всасывание</i> Прамипексол после приёма внутрь быстро и полностью всасывается. Абсолютная биодоступность составляет более 90% и максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 6 часов. Равновесная концентрация достигается не позднее чем через 5 дней регулярного приема. Как правило, прием пищи не влияет на биодоступность прамипексола. После приема жирной пищи наблюдается небольшое увеличение, приблизительно на 24% после приема однократной дозы и на 20% после приема многократных доз, максимальной концентрации и замедление, приблизительно на 2 часа, времени достижения максимальной концентрации,	Фармакокинетика <i>Всасывание</i> Прамипексол после приёма внутрь быстро и полностью всасывается. Абсолютная биодоступность составляет более 90% и максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 6 часов. Равновесная концентрация достигается не позднее чем через 5 дней регулярного приема. Как правило, прием пищи не влияет на биодоступность прамипексола. После приема жирной пищи наблюдается небольшое увеличение, приблизительно на 24% после приема однократной дозы и на 20% после приема многократных доз, максимальной концентрации и замедление, приблизительно на 2 часа, времени достижения максимальной концентрации,

Старая редакция	Новая редакция
не имеющие клинического значения. Площадь под ФК кривой (AUC) не изменялась в зависимости от приема пищи. Прамипексол проявляет линейную кинетику и относительно небольшую вариабельность уровней в плазме между пациентами, независимо от фармацевтической формы. Так, согласно исследованию I фазы, в котором изучалась фармакокинетика прамипексола в виде таблеток с немедленным высвобождением и пролонгированного действия при приеме натошак, значения минимальной и максимальной концентраций в плазме крови (C_{min}, C_{max}) и AUC были эквивалентны для одинаковых суточных доз препарата Мирапекс ПД в виде таблеток пролонгированного действия при приеме один раз в сутки и таблеток препарата Мирапекс в виде таблеток с немедленным высвобождением при приеме три раза в сутки. Прием один раз в сутки препарата Мирапекс ПД обеспечивает менее частые колебания концентрации прамипексола в плазме крови на протяжении суток в сравнении с приемом прамипексола в виде таблеток с немедленным высвобождением три раза в сутки. В то время как масса тела не оказывает влияния на AUC, было обнаружено, что она влияет на объем распределения, а таким образом, и на максимальные концентрации	не имеющие клинического значения. Площадь под ФК кривой (AUC) не изменялась в зависимости от приема пищи. Прамипексол проявляет линейную кинетику и относительно небольшую вариабельность уровней в плазме между пациентами, независимо от фармацевтической формы. Так, согласно исследованию I фазы, в котором изучалась фармакокинетика прамипексола в виде таблеток с немедленным высвобождением и пролонгированным высвобождением при приеме натошак, значения минимальной и максимальной концентраций в плазме крови (C_{min}, C_{max}) и AUC были эквивалентны для одинаковых суточных доз препарата Мирапекс ПД в виде таблеток с пролонгированным высвобождением при приеме один раз в сутки и таблеток препарата Мирапекс в виде таблеток с немедленным высвобождением при приеме три раза в сутки. Прием один раз в сутки препарата Мирапекс ПД обеспечивает менее частые колебания концентрации прамипексола в плазме крови на протяжении суток в сравнении с приемом прамипексола в виде таблеток с немедленным высвобождением три раза в сутки. В то время как масса тела не оказывает влияния на AUC, было обнаружено, что она влияет на объем распределения, а таким образом, и на максимальные концентрации

Старая редакция	Новая редакция
$C_{\max}$. Снижение массы тела на 30 кг приводит к повышению $C_{\max}$ на 45%. Тем не менее, при проведении исследований III фазы в популяции пациентов с болезнью Паркинсона не было отмечено клинически значимого влияния массы тела на терапевтическое действие и переносимость препарата Мирапекс ПД. <i>Распределение</i> Прамипексол связывается с белками плазмы в очень незначительной степени (< 20%) и имеет большой объём распределения (400 л). Наблюдались высокие концентрации препарата в тканях головного мозга крыс (приблизительно в 8 раз выше, чем в плазме). <i>Метаболизм</i> У человека прамипексол подвергается метаболизму в незначительной степени. <i>Выведение</i> Около 90% дозы выводится через почки (80% в неизменном виде) и менее 2% обнаруживается в кале. Общий клиренс прамипексола составляет около 500 мл/мин, почечный клиренс составляет около 400 мл/мин. Период полувыведения ($T_{1/2}$) колеблется от 8 ч у молодых и до 12 ч у пожилых людей.	$C_{\max}$. Снижение массы тела на 30 кг приводит к повышению $C_{\max}$ на 45%. Тем не менее, при проведении исследований III фазы в популяции пациентов с болезнью Паркинсона не было отмечено клинически значимого влияния массы тела на терапевтическое действие и переносимость препарата Мирапекс ПД. <i>Распределение</i> Прамипексол связывается с белками плазмы в очень незначительной степени (< 20%) и имеет большой объём распределения (400 л). Наблюдались высокие концентрации препарата в тканях головного мозга крыс (приблизительно в 8 раз выше, чем в плазме). <i>Метаболизм</i> У человека прамипексол подвергается метаболизму в незначительной степени. <i>Выведение</i> Около 90% дозы выводится через почки (80% в неизменном виде) и менее 2% обнаруживается в кале. Общий клиренс прамипексола составляет около 500 мл/мин, почечный клиренс составляет около 400 мл/мин. Период полувыведения ($T_{1/2}$) колеблется от 8 ч у молодых и до 12 ч у пожилых людей.
Способ применения и дозы Препарат Мирапекс ПД следует принимать один раз в день, приблизительно в одно и то же время дня. Таблетки проглатывают	Способ применения и дозы Препарат Мирапекс ПД следует принимать один раз в день, приблизительно в одно и то же время дня. Таблетки проглатывают

Старая редакция	Новая редакция																								
целиком, запивая водой, таблетки нельзя разжевывать, разламывать или измельчать. Таблетки могут приниматься независимо от приема пищи. Если пропущена доза препарата, то ее следует принять, если с момента обычного времени приема прошло не более 12 часов. Если прошло более 12 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, очередная доза должна приниматься на следующий день в обычное время. Пациентов, которые уже принимают таблетки Мирапекс, можно перевести на таблетки пролонгированного действия Мирапекс ПД в течение суток, в той же дозе. <i>Начальная терапия:</i> Как представлено ниже, дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой дозы 0,375 мг в день, и затем повышать каждые 5-7 дней. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта.	целиком, запивая водой, таблетки нельзя разжевывать, разламывать или измельчать. Таблетки могут приниматься независимо от приема пищи. Если пропущена доза препарата, то ее следует принять, если с момента обычного времени приема прошло не более 12 часов. Если прошло более 12 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, очередная доза должна приниматься на следующий день в обычное время. Пациентов, которые уже принимают таблетки Мирапекс, можно перевести на таблетки с пролонгированным высвобождением Мирапекс ПД в течение суток, в той же дозе. <i>Начальная терапия:</i> Как представлено ниже, дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой дозы 0,375 мг в день, и затем повышать каждые 5-7 дней. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта.																								
<table><tr><th>Недели</th><th>Доза (мг)</th><th>Полная суточная доза (мг)</th></tr><tr><td>1</td><td>0,375</td><td>0,375</td></tr><tr><td>2</td><td>0,75</td><td>0,75</td></tr><tr><td>3</td><td>1,50</td><td>1,50</td></tr></table>	Недели	Доза (мг)	Полная суточная доза (мг)	1	0,375	0,375	2	0,75	0,75	3	1,50	1,50	<table><tr><th>Недели</th><th>Доза (мг)</th><th>Полная суточная доза (мг)</th></tr><tr><td>1</td><td>0,375</td><td>0,375</td></tr><tr><td>2</td><td>0,75</td><td>0,75</td></tr><tr><td>3</td><td>1,50</td><td>1,50</td></tr></table>	Недели	Доза (мг)	Полная суточная доза (мг)	1	0,375	0,375	2	0,75	0,75	3	1,50	1,50
Недели	Доза (мг)	Полная суточная доза (мг)																							
1	0,375	0,375																							
2	0,75	0,75																							
3	1,50	1,50																							
Недели	Доза (мг)	Полная суточная доза (мг)																							
1	0,375	0,375																							
2	0,75	0,75																							
3	1,50	1,50																							
Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу повышают на 0,75 мг через недельные интервалы до максимальной дозы 4,5 мг в день.	Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу повышают на 0,75 мг через недельные интервалы до максимальной дозы 4,5 мг в день.																								

Старая редакция	Новая редакция
<i>Поддерживающее лечение:</i> Индивидуальные дозы должны находиться в интервале от 0,375 мг до максимальной дозы 4,5 мг в день. В основных исследованиях, проведенных в начальной и развёрнутой стадиях заболевания, в ходе повышения дозы эффективность лечения наблюдалась начиная с дневной дозы 1,5 мг. Это не исключает того, что у отдельных пациентов дозы выше 1,5 мг в день могут привести к дополнительному терапевтическому эффекту, особенно на поздней стадии заболевания, когда показано снижение дозы леводопы. <i>Прекращение лечения:</i> При резком прекращении терапии дофаминергическими препаратами возможно развитие злокачественного нейролептического синдрома, поэтому 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 (см. раздел «Особые указания»). <i>Доза для пациентов, получающих сочетанное лечение леводопой:</i> При одновременной терапии с леводопой рекомендуется по мере увеличения дозы, а также во время поддерживающей терапии прамипексолом снижать дозу леводопы. Это необходимо для предотвращения чрезмерной дофаминергической стимуляции.	<i>Поддерживающее лечение:</i> Индивидуальные дозы должны находиться в интервале от 0,375 мг до максимальной дозы 4,5 мг в день. В основных исследованиях, проведенных в начальной и развёрнутой стадиях заболевания, в ходе повышения дозы эффективность лечения наблюдалась начиная с дневной дозы 1,5 мг. Это не исключает того, что у отдельных пациентов дозы выше 1,5 мг в день могут привести к дополнительному терапевтическому эффекту, особенно на поздней стадии заболевания, когда показано снижение дозы леводопы. <i>Прекращение лечения:</i> При резком прекращении терапии дофаминергическими препаратами возможно развитие злокачественного нейролептического синдрома, поэтому 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 (см. раздел «Особые указания»). <i>Доза для пациентов, получающих сочетанное лечение леводопой:</i> При одновременной терапии с леводопой рекомендуется по мере увеличения дозы, а также во время поддерживающей терапии прамипексолом снижать дозу леводопы. Это необходимо для предотвращения чрезмерной дофаминергической стимуляции.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Доза для пациентов с почечной недостаточностью:</i> Выведение прамипексола из организма зависит от функции почек. У пациентов с клиренсом креатинина выше 50 мл/мин снижение суточной дозы или частоты приема не требуется. У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин лечение следует начинать с дозы 0,375 мг препарата через день. Через одну неделю терапии, перед увеличением суточной дозы, следует принять меры предосторожности и тщательно оценить терапевтический ответ и толерантность. Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу следует повышать на 0,375 мг прамипексола через недельные интервалы до максимальной дозы 2,25 мг прамипексола в день. Не рекомендуется проводить лечение пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мг/мин поскольку отсутствуют данные о лечении таблетками пролонгированного действия. Следует рассмотреть целесообразность использования препарата Мирапекс таблетки. Если функция почек снизилась в ходе поддерживающего лечения, следуют рекомендациям, представленным выше. <i>Доза для пациентов с печёночной недостаточностью:</i> Снижения дозы у пациентов с печёночной недостаточностью не требуется. <i>Доза для детей и подростков:</i>	<i>Доза для пациентов с почечной недостаточностью:</i> Выведение прамипексола из организма зависит от функции почек. У пациентов с клиренсом креатинина выше 50 мл/мин снижение суточной дозы или частоты приема не требуется. У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин лечение следует начинать с дозы 0,375 мг препарата через день. Через одну неделю терапии, перед увеличением суточной дозы, следует принять меры предосторожности и тщательно оценить терапевтический ответ и толерантность. Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу следует повышать на 0,375 мг прамипексола через недельные интервалы до максимальной дозы 2,25 мг прамипексола в день. Не рекомендуется проводить лечение пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мг/мин поскольку отсутствуют данные о лечении таблетками с пролонгированным высвобождением. Следует рассмотреть целесообразность использования препарата Мирапекс таблетки. Если функция почек снизилась в ходе поддерживающего лечения, следуют рекомендациям, представленным выше. <i>Доза для пациентов с печёночной недостаточностью:</i> Снижения дозы у пациентов с печёночной недостаточностью не требуется. <i>Доза для детей и подростков:</i>

Изменение № 4 к Инструкции ЛП-000710 с. 14

Старая редакция	Новая редакция
Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.	Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.
Форма выпуска Таблетки пролонгированного действия 0,375 мг, 0,75 мг, 1,5 мг, 3,0 мг, 4,5 мг. По 10 таблеток в блистер из Al/Al. 1 или 3 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.	Форма выпуска Таблетки с пролонгированным высвобождением 0,375 мг, 0,75 мг, 1,5 мг, 3,0 мг. По 10 таблеток в блистер из Al/Al. 1 или 3 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.
Условия хранения Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С, в недоступном для детей месте.	Условия хранения Хранить в оригинальной упаковке (пачке) при температуре не выше 25 °С, в недоступном для детей месте.
Наименование и адрес места осуществления производства лекарственного препарата Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия	Наименование и адрес места осуществления производства лекарственного препарата <i>Производство готовой лекарственной формы</i> Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия ИЛИ Роттендорф Фарма ГмбХ, Остенфельдер штрассе 51-61, 59320 Эннигерло, Германия <i>Первичная и вторичная упаковка</i> Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия ИЛИ

Старая редакция	Новая редакция
	Роттендорф Фарма ГмбХ, Ам Фляйгендаль 3, 59320 Эннигерло, Германия <i>Выпускающий контроль качества (производитель)</i> Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия ИЛИ Роттендорф Фарма ГмбХ, Остенфельдер штрассе 51-61, 59320 Эннигерло, Германия

Менеджер по регистрации



Орлянский А.Д.