

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИРАПЕКС ПД, 0,375 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

МИРАПЕКС ПД, 0,75 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

МИРАПЕКС ПД, 1,5 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

МИРАПЕКС ПД, 3 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: прамипексол

МИРАПЕКС ПД, 0,375 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением содержит: 0,375 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, что соответствует 0,26 мг прамипексола основания.

МИРАПЕКС ПД, 0,75 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением содержит: 0,75 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, что соответствует 0,52 мг прамипексола основания.

МИРАПЕКС ПД, 1,5 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением содержит: 1,5 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, что соответствует 1,05 мг прамипексола основания.

МИРАПЕКС ПД, 3 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением содержит: 3,0 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, что соответствует 2,1 мг прамипексола основания.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением.

МИРАПЕКС ПД, 0,375 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые со скошенными краями таблетки.

На одной стороне таблетки гравировка логотипа компании, на другой стороне – гравировка «P1».

МИРАПЕКС ПД, 0,75 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

Белые или почти белые, круглые двояковыпуклые со скошенными краями таблетки.

На одной стороне таблетки гравировка логотипа компании, на другой стороне – гравировка «Р2».

МИРАПЕКС ПД, 1,5 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

Белые или почти белые, овальные двояковыпуклые таблетки. На одной стороне таблетки гравировка логотипа компании, на другой стороне – гравировка «Р3».

МИРАПЕКС ПД, 3 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

Белые или почти белые, овальные двояковыпуклые таблетки. На одной стороне таблетки гравировка логотипа компании, на другой стороне – гравировка «Р4».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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»).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат МИРАПЕКС ПД следует принимать один раз в день, приблизительно в одно и то же время дня.

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.

Начальная терапия

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.

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.

Поддерживающее лечение

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 развернутой 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.

Прекращение лечения

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 4.4.).

Доза для пациентов, получающих сочетанное лечение леводопой

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.

Доза для пациентов с почечной недостаточностью

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.

Доза для пациентов с печеночной недостаточностью

Снижения дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется.

Дети

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

Способ применения

Таблетки проглатывают целиком, запивая водой, таблетки нельзя разжевывать, разламывать или измельчать. Таблетки могут приниматься независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к прамипексолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью рекомендуется снижение дозы препарата МИРАПЕКС ПД (см. раздел 4.2.).

Галлюцинации

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

Галлюцинации чаще наблюдаются при лечении препаратом МИРАПЕКС ПД 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.

Расстройства контроля над побуждением

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 риска-пользы. Одновременный прием прамипексола и антипсихотических средств не рекомендуется, например, если возможен дофамин-антагонистический эффект (см. раздел 4.5.).

Офтальмологический мониторинг

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

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, особенно в начале лечения.

Дискинезия

При применении препарата МИРАПЕКС ПД в комбинации с леводопой на поздних стадиях болезни Паркинсона, на начальном этапе подбора дозы может развиваться

дискинезия, в случае появления которой дозу леводопы необходимо уменьшить.

Дистония

У пациентов с болезнью Паркинсона может наблюдаться такое нарушение, как аксиальная дистония в виде антеколлуса, 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, приеме пищи и т.д.), которые могут случиться в любое время во время лечения, им нельзя управлять автомобилем или участвовать в потенциально опасных видах деятельности, и следует проконсультироваться с врачом. Необходимо рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или прекращении терапии препаратом.

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 более 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 4.2.).

Остатки в стуле

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 счет 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 ПД.

Сочетание с леводопой

При увеличении дозы препарата 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 приеме других седативных лекарственных средств или алкоголя в сочетании с препаратом МИРАПЕКС ПД.

Антипсихотические лекарственные препараты

Одновременный прием антипсихотических лекарственных средств и прамипексола не рекомендуется (см. раздел 4.4.), например, если возможен дофамин-антагонистический эффект.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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.

Лактация

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. Результаты исследований, проводившихся на животных, не указывают на наличие прямых или косвенных признаков

неблагоприятных влияний на фертильность у самцов.

4.7. 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

У пациентов с болезнью Паркинсона при лечении прамипексолом по сравнению с плацебо частыми нежелательными реакциями ($\geq 5\%$) 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

В таблице 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.

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Нечасто	Пневмония
Эндокринные нарушения	Нечасто	Нарушение секреции антидиуретического гормона ¹
Психические нарушения	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
	Неуточненной частоты ²	Антеколлис*
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Ухудшение 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, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Одышка, икота
Желудочно-кишечные нарушения	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 нарушения и реакции в месте введения	Часто	Слабость, периферические отеки
	Неуточненной частоты	Синдром отмены агонистов дофаминовых рецепторов ¹
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 данный побочный эффект не зафиксирован 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

На основании анализа объединенных данных, полученных в рамках плацебо-контролируемых исследований с участием 1778 пациентов, принимавших прамипексол, и 1297 пациентов, принимавших плацебо, в обеих группах зафиксированы нежелательные реакции. У 67 % пациентов, принимавших прамипексол, и у 54 % пациентов, получавших плацебо, наблюдали не менее одной реакции на лекарственный препарат.

Сонливость

Применение прамипексола часто связано с сонливостью и нечасто – с чрезмерной сонливостью в дневное время и случаями внезапного засыпания (см. раздел 4.4.).

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 прамипексол, может наблюдаться патологическая страсть к азартным играм, повышение либидо, гиперсексуальность, навязчивое желание тратить деньги или делать покупки, компульсивное переедание (см. раздел 4.4.).

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), непробывание 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 отношение рисков 1,86; 95 % ДИ, 1,21-2,85).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон/Факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Случаи выраженной передозировки не описаны.

Симптомы

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

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N04BC05

Механизм действия

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 счет стимулирования дофаминовых рецепторов в полосатом теле. Прамипексол ингибирует синтез, высвобождение и оборот дофамина. Прамипексол *in vitro* защищает дофаминовые нейроны от дегенерации, возникающей в ответ на ишемию или метамфетаминовую нейротоксичность. Прамипексол

in vitro защищает нейроны от нейротоксичности леводопы. Дозозависимо снижает секрецию пролактина.

Клиническая эффективность и безопасность

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.

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 Хен 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.

Оценка безопасности и эффективности препарата МИРАПЕКС 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 МИРАПЕКС 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 - 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 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Прамипексол после приема 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, 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 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.

Распределение

Прамипексол связывается с белками плазмы в очень незначительной степени (< 20 %) и имеет большой объем распределения (400 л). Наблюдались высокие концентрации препарата в тканях головного мозга крыс (приблизительно в 8 раз выше, чем в плазме).

Биотрансформация

У человека прамипексол подвергается метаболизму в незначительной степени.

Элиминация

Около 90 % дозы выводится через почки (80 % в неизмененном 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.

Линейность (нелинейность)

Данные отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсичность при многократном применении

В исследованиях токсичности с многократным введением было продемонстрировано, что прамипексол оказывает функциональное воздействие (вероятно, в результате усиленного фармакодинамического эффекта), в основном, с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС), и у крыс – репродуктивной системы самок.

У карликовых свиней отмечали снижение диастолического и систолического давления и частоты сердечных сокращений. У обезьян наблюдали тенденцию к гипотензивному действию.

Токсическое действие на репродуктивную функцию и развитие

Потенциальное воздействие прамипексола на репродуктивную функцию изучали на крысах и мышах. У крыс и кроликов не было выявлено тератогенного действия прамипексола, хотя у крыс препарат оказывал эмбриотоксическое действие при введении в дозах, вызывающих токсическое воздействие на организм самки. Ввиду того, что препарат вызывает гипопролактинемию, а также учитывая особую роль пролактина в репродуктивной функции самок крыс, воздействие прамипексола на беременность и репродуктивную функцию самок изучено не полностью.

У крыс наблюдалась задержка полового развития (такого как, задержка отделения крайней плоти и задержка открытия влагалища). Влияние на человека не известно.

Генотоксичность и канцерогенность

Прамипексол не оказывал генотоксического воздействия. В исследованиях канцерогенности у самцов крыс развивались гиперплазия клеток Лейдига и аденома, что объясняли ингибирующим воздействием прамипексола на пролактин. Эти данные не имеют клинического значения для мужчин. В том же исследовании было показано, что при введении прамипексола в дозах 2 мг/кг (в форме соли) и выше у крыс-альбиносов наблюдались дегенеративные изменения сетчатки. Такие изменения не наблюдались ни у пигментированных крыс, ни во время 2-х летнего исследования канцерогенности у мышей-

альбиносов, ни у любого другого изученного вида животных.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

МИРАПЕКС ПД, 0,375 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

Гипромеллоза 2208

Крахмал кукурузный

Карбомер 941

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

МИРАПЕКС ПД, 0,75 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

Гипромеллоза 2208

Крахмал кукурузный

Карбомер 941

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

МИРАПЕКС ПД, 1,5 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

Гипромеллоза 2208

Крахмал кукурузный

Карбомер 941

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

МИРАПЕКС ПД, 3 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением

Гипромеллоза 2208

Крахмал кукурузный

Карбомер 941

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке) при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки с пролонгированным высвобождением 0,375 мг, 0,75 мг, 1,5 мг, 3 мг.

По 10 таблеток в блистер, изготовленный из фольги на основе алюминия (полиамид/алюминий/поливинилхлорид) и алюминиевой фольги, покрытой сополимером поливинилхлорида/поливинилацетата.

1 или 3 блистера с листком-вкладышем в картонную пачку (для дозировки 0,375 мг).

3 блистера с листком-вкладышем в картонную пачку (для дозировок 0,75 мг, 1,5 мг и 3 мг).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Телефон: +49 6132 77 0

Факс: +49 6132 72 0

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingenlheim.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

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

Телефон: +7 495 544 50 44

Факс: +7 495 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingenlheim.com

Республика Казахстан

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х»

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Телефон: +7 727 250 00 77

Факс: +7 727 244 51 77

Электронная почта: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenelheim.com

Республика Беларусь

Представительство партнерства с ограниченной ответственностью «EUROMARSH CORPORATION LP» (Великобритания) в Республике Беларусь

220123, г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402

Телефон/ Факс: +375 17 242 16 40

Электронная почта: pv@euromarsh-corporation.com

Торговое наименование препарата в государствах-членах:

Российская Федерация – МИРАПЕКС ПД

Республика Казахстан – МИРАПЕКС ПВ

Республика Беларусь – МИРАПЕКС ПД

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005757)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14.06.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата МИРАПЕКС ПД доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.