

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Опримея, 0,088 мг, таблетки

Опримея, 0,18 мг, таблетки

Опримея, 0,7 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: прамипексол.

Опримея, 0,088 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 0,125 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, эквивалентно 0,088 мг прамипексола.

Опримея, 0,18 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 0,25 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, эквивалентно 0,18 мг прамипексола.

Опримея, 0,7 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 1,00 мг прамипексола дигидрохлорида моногидрата, эквивалентно 0,7 мг прамипексола.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Опримея, 0,088 мг, таблетки

Круглые таблетки белого цвета с фаской и с гравировкой «Р6» на одной стороне.

Опримея, 0,18 мг, таблетки

Овальные таблетки белого цвета с фаской, с риской на обеих сторонах, с гравировкой «Р7» на обеих половинках одной стороны таблетки.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Опримея, 0,7 мг, таблетки

Круглые таблетки белого цвета с фаской, с риской на обеих сторонах, с гравировкой «Р9» на обеих половинках одной стороны таблетки.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Опримея показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Симптоматическое лечение идиопатической болезни Паркинсона 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»).

- Симптоматическая терапия идиопатического синдрома «беспокойных ног» от умеренной до тяжелой степени в дозах не более 0,54 мг основания (0,75 мг соли).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Суточную дозу равномерно делят на три 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 нежелательных реакций дозу необходимо подбирать постепенно до достижения максимального терапевтического эффекта.

Схема повышения дозы препарата Опримея		
Неделя	Доза (мг)	Полная суточная доза (мг)
1	$3 \times 0,125$	0,375
2	$3 \times 0,25$	0,75
3	$3 \times 0,5$	1,50

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

Поддерживающая терапия

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

Прекращение лечения

Резкое прекращение терапии дофаминергическими средствами может повлечь за собой развитие злокачественного нейролептического синдрома. Доза препарата должна снижаться на 0,75 мг в сутки до тех пор, пока суточная доза не достигнет 0,75 мг. После этого дозу следует снижать на 0,375 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Дозы для пациентов, получающих одновременно терапию леводопой

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

Пациенты с нарушением функции почек

Для начальной терапии: у пациентов с клиренсом креатинина (КК) выше 50 мл/мин снижение суточной дозы или частоты приема не требуется. При КК 20–50 мл/мин начальную суточную дозу препарата назначают в два приема, начиная с 0,125 мг два раза в сутки (0,25 мг в сутки). Не следует превышать максимальную суточную дозу 2,25 мг прамипексола. При КК 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 КК, т. е. если КК снижается на 30 %, то суточную дозу препарата необходимо снизить на 30 %. Суточную дозу можно делить

на два приема, если КК находится в пределах 20–50 мл/мин, и принимать один раз в сутки, если КК меньше 20 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью нет необходимости снижать дозу препарата.

Симптоматическое лечение идиопатического синдрома «беспокойных ног»

Начальная терапия

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

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

Поддерживающая терапия

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

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

Прекращение лечения

Лечение можно прекратить без постепенного снижения дозы.

В клинических исследованиях только у 10 % пациентов отмечались признаки утяжеления симптоматики после резкого прекращения лечения, данный эффект проявлялся при любой дозе.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Опримея у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутри, вне зависимости от приема пищи, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к прамипексолу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Дети и подростки до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При применении препарата следует соблюдать осторожность в следующих случаях: почечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипотензия, одновременный прием антагонистов дофаминовых рецепторов, седативных препаратов, этанола.

Почечная недостаточность

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

Галлюцинации и спутанность сознания

Галлюцинации и спутанность сознания – известные нежелательные реакции при лечении агонистами дофамина 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.

Нарушения поведения (является отражением симптомов расстройства контроля над побуждениями и компульсивного поведения)

Пациенты и лица, которые о них заботятся, должны быть проинформированы о том, что в связи с лечением пациентов дофаминергическими средствами возможно возникновение признаков аномального поведения (симптомов импульсивных и компульсивных действий), такого как склонность к переяданию, навязчивое желание делать покупки (патологический шопинг), 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 соотношения «польза-риск». 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 пациента тяжелого сердечно-сосудистого заболевания. В связи с риском развития ортостатической гипотензии при проведении

дофаминергической терапии рекомендуется контролировать артериальное давление (АД), особенно в начале лечения.

Дискинезия

При применении препарата Опримея 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 антеколлеса, камптокормии или плевротонуса (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 в период лечения, им нельзя управлять транспортными средствами или участвовать в потенциально опасных видах деятельности, и следует проконсультироваться с врачом. Необходимо рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или прекращении терапии препаратом.

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

Синдром отмены

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 синдрома 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 синдрома отмены. Следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента во время и после отмены препарата. В случае развития тяжелых симптомов синдрома 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 препаратов, которые применяются 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 нейрорептического синдрома (см. раздел 4.2.).

Усиление синдрома «беспокойных ног»

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

Данное усиление представляло собой более раннее начало проявления симптомов вечером (или даже во вторую половину дня), усиление этой симптоматики и распространение симптомов на другие конечности.

Лечение прамипексолом следует начинать с рекомендованной дозы 0,125 мг и увеличивать ее до максимальной рекомендованной дозы 0,75 мг только в случае необходимости дополнительного облегчения симптомов (см. раздел 4.2.). Перед началом лечения пациентов следует проинформировать о возможности усугубления симптомов. Они должны регулярно находиться под наблюдением врача на предмет усугубления симптомов. При усугублении симптомов следует пересмотреть достаточность лечения прамипексолом и рассмотреть возможность коррекции дозы или прекращения терапии.

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 крови и подвергается биотрансформации. Поэтому взаимодействия с другими средствами, влияющими на связывание с белками плазмы крови 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 выводятся 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 Опримея.

Сочетание с леводопой

При применении препарата Опримея в комбинации с леводопой и увеличении дозы препарата Опримея 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 Опримея.

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 препарата 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 Опримея не следует применять в период кормления грудью. При необходимости терапии грудное вскармливание нужно прекратить.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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

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

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

У пациентов с болезнью Паркинсона при лечении прамипексолом, по сравнению с плацебо, частыми нежелательными реакциями (≥ 5 %) были тошнота, дискинезия, снижение АД, головокружение, сонливость, бессонница, запор, галлюцинация, головная боль и слабость. Частота возникновения сонливости повышалась при применении доз выше 1,5 мг в сутки. Самой частой нежелательной реакцией при приеме в комбинации с леводопой была

дискинезия. Снижение АД может возникнуть в начале лечения, особенно если доза прамипексола титруется слишком быстро.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Болезнь Паркинсона

Система органов	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Нечасто	пневмония
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Нечасто	нарушение секреции антидиуретического гормона ¹
<i>Психические нарушения</i>	
Часто	аномальное поведение (симптомы импульсивных и компульсивных действий), аномальные сновидения, спутанность сознания, галлюцинации, бессонница
Нечасто	склонность к перееданию ¹ , патологический шопинг, бред, гиперфагия ¹ , гиперсексуальность, расстройства либидо (повышение либидо, понижение либидо), паранойя, патологическая тяга к азартным играм, беспокойство, делирий
Редко	мания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	головокружение, дискинезия, сонливость
Часто	головная боль
Нечасто	амнезия, гиперкинезия, внезапное засыпание, обморок
Частота неизвестна ²	антеколлис [*]
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто	ухудшение зрения (включая диплопию, снижение остроты зрения и четкости восприятия)
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	сердечная недостаточность ¹
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	снижение АД
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	одышка, икота
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто	тошнота
Часто	запор, рвота

<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Нечасто	реакции гиперчувствительности, зуд, сыпь
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Редко	спонтанная эрекция
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	утомляемость, периферические отеки
Частота неизвестна	синдром отмены (синдром отмены агонистов дофаминовых рецепторов)
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Часто	снижение массы тела, включая снижение аппетита
Нечасто	увеличение массы тела

¹ Данная нежелательная реакция была зафиксирована в пострегистрационных наблюдениях.

С вероятностью 95 % категория частоты не превышает «нечасто», но может быть ниже. Точная оценка категории частоты невозможна, поскольку данная нежелательная реакция не зафиксирована в базе данных клинических исследований, содержащей информацию по 2762 пациентам с болезнью Паркинсона, принимавших прамипексол.

² Данные нежелательные реакции не сообщались в клинических исследованиях как нежелательное явление, поэтому частота не может быть установлена.

* MedDRA LLT

Синдром «беспокойных ног», наиболее распространенные нежелательные реакции

Наиболее часто ($\geq 5\%$) регистрируемые нежелательные реакции у пациентов с синдромом «беспокойных ног», получавших прамипексол, были тошнота, головная боль, головокружение и утомляемость. Тошнота и утомляемость более часто отмечались у женщин, получавших прамипексол (20,8 % и 10,5 % соответственно) по сравнению с мужчинами (6,7 % и 7,3 % соответственно).

Таблица 2. Синдром «беспокойных ног»

Система органов	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Нечасто	пневмония ¹
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Нечасто	нарушение секреции антидиуретического гормона ¹
<i>Психические нарушения</i>	
Часто	аномальные сновидения, бессонница
Нечасто	нарушение поведения (симптомы импульсивных и компульсивных действий), такое как компульсивное переедание, навязчивое желание делать покупки, бред ¹ , гиперфагия ¹ , гиперсексуальность, спутанность сознания, галлюцинации, расстройства либидо (повышение либидо, понижение либидо), паранойя ¹ , патологическая тяга к азартным играм ¹ , беспокойство, мания, делирий
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	усугубление симптомов при синдроме «беспокойных ног» ²

Часто	головокружение, головная боль, сонливость
Нечасто	амнезия, дискинезия, гиперкинезия, внезапное засыпание, обморок
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Нечасто	нарушения зрения, включая диплопию, снижение остроты зрения и четкости восприятия
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	сердечная недостаточность ¹
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Нечасто	снижение АД
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	одышка, икота
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто	тошнота
Часто	запор, рвота
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Нечасто	сыпь и другие симптомы гиперчувствительности
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Редко	спонтанная эрекция
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	утомляемость
Нечасто	периферические отеки
Частота неизвестна	синдром отмены (синдром отмены агонистов дофаминовых рецепторов), включая апатию, тревогу, депрессию, утомляемость, потливость и боль
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Нечасто	уменьшение массы тела, снижение аппетита, увеличение массы тела

¹ Данная нежелательная реакция была зафиксирована в пострегистрационных наблюдениях.

С вероятностью 95 % категория частоты не превышает «нечасто», но может быть ниже. Точная оценка категории частоты невозможна, поскольку данная нежелательная реакция не зафиксирована в базе данных клинических исследований, содержащей информацию по 1395 пациентам с синдромом «беспокойных ног», принимавших прамипексол.

² Частота встречаемости основана на подгруппе данных клинического исследования 248.629

Описание отдельных нежелательных реакций

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 соотношение рисков 1,86; 95 % ДИ, 1,21–2,85).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Случаи выраженной передозировки не описаны.

Симптомы

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

Лечение

Установленного антидота не существует; при передозировке рекомендуется промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия, внутривенное введение жидкости, контроль электрокардиограммы (ЭКГ).

Эффективность проведения гемодиализа не установлена.

При признаках возбуждения центральной нервной системы возможно назначение нейролептиков.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N04BC05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

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

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность и безопасность при лечении болезни Паркинсона

У пациентов прамипексол облегчает признаки и симптомы идиопатической болезни Паркинсона. В плацебо-контролируемых исследованиях прамипексола принимали участие приблизительно 1800 пациентов с I–V стадиями заболевания по 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 3 лет не было отмечено признаков снижения эффективности препарата.

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

Клиническая эффективность и безопасность при лечении синдрома «беспокойных ног»

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

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

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

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

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

Прамипексол в условиях *in vitro* защищает нейроны от нейротоксичности леводопы.

Снижает секрецию пролактина (дозозависимо).

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

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

Биотрансформация

Прамипексол подвергается метаболизму в незначительной степени.

Элиминация

Выведение почками неизмененного прамипексола является основным путем выведения. Около 90 % ^{14}C -меченной дозы выводится почками, менее 2 % выводится через кишечник. Общий клиренс прамипексола составляет около 500 мл/мин, почечный клиренс составляет 400 мл/мин. Период полувыведения ($T_{1/2}$) колеблется от 8 часов у лиц молодого возраста и до 12 часов у пациентов пожилого возраста.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования токсичности при повторном приеме продемонстрировали, что прамипексол оказывает функциональное действие, в основном затрагивая центральную нервную систему и у самок репродуктивную систему и, вероятно, приводит к усилению фармакодинамического эффекта прамипексола.

У карликовых свиней отмечалось снижение диастолического и систолического давления и частоты сердечных сокращений, а у обезьян обнаружилась склонность к гипотензивному эффекту.

Потенциальное воздействие прамипексола на репродуктивную функцию было исследовано на крысах и кроликах. Прамипексол не обладал тератогенным действием на крыс и кроликов, но был эмбриотоксичным для крыс в дозах, токсичных для материнского организма. Ввиду выбора видов животных и недостаточности количества исследованных параметров нежелательное воздействие прамипексола на беременность и мужскую репродуктивную систему полностью не выяснено.

У крыс наблюдалась задержка полового развития (т.е. отделение крайней плоти и открытие влагалища). Актуальность для человека неизвестна.

Прамипексол не проявил генотоксичности. В исследовании канцерогенности у самцов крыс развились гиперплазия клеток Лейдига и аденома, что объясняется пролактин-ингибирующим действием прамипексола. Данное открытие не является клинически значимым для человека. Данное исследование также продемонстрировало, что в дозах 2 мг/кг (в форме соли) и выше прамипексол был связан с дегенерацией сетчатки у крыс-альбиносов. Последнее проявление не наблюдалось ни у пигментированных крыс, ни в двухлетнем исследовании канцерогенности у мышей-альбиносов, ни у каких-либо других исследованных видов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол
Крахмал кукурузный
Крахмал прежелатинизированный
Повидон K25
Кремния диоксид коллоидный, безводный
Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток помещают в блистер из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой (OPA/Al/PVC-film and heat sealing aluminium foil).

По 2, 3, 6, 9 или 10 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место»

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Телефон: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Телефон: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000954)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Опримея доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза <https://eec.eaeunion.org> и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.