

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

- Δ MIRAPEXIN® 0.375 mg таблета со продолжено ослободување
- Δ MIRAPEXIN® 0.75 mg таблета со продолжено ослободување
- Δ MIRAPEXIN® 1.5 mg таблета со продолжено ослободување
- Δ MIRAPEXIN® 3 mg таблета со продолжено ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Mirapexin, 0.375mg, таблета со продолжено ослободување

Секоја таблета со продолжено ослободување содржи 0.375 mg прамипексол-дихидрохлорид, монохидрат што одговара на 0.26 mg прамипексол.

Mirapexin, 0.75mg, таблета со продолжено ослободување

Секоја таблета со продолжено ослободување содржи 0.75 mg прамипексол-дихидрохлорид, монохидрат што одговара на 0.52 mg прамипексол.

Mirapexin, 1.5mg, таблета со продолжено ослободување

Секоја таблета со продолжено ослободување содржи 1.5 mg прамипексол-дихидрохлорид, монохидрат што одговара на 1.05 mg прамипексол.

Mirapexin, 3 mg, таблета со продолжено ослободување

Секоја таблета со продолжено ослободување содржи 3 mg прамипексол-дихидрохлорид, монохидрат што одговара на 2.1 mg прамипексол.

Ве молиме имајте во предвид дека:

Дозите на прамипексол кои се објавени во литературата се однесуваат на супстанцата во форма на сол.

Заради тоа, дозите ќе бидат изразени и како прамипексол сол и прамипексол база (во загради).

За целосна листа на помошни состојки, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

MIRAPEXIN 0.375mg

Таблета со продолжено ослободување.

Таблетата е бела до скоро бела, округла, биконвексна, со фасетирани ивици, со втиснат знак "P1", од едната страна и со втиснат знак на копанијата Boehringer Ingelheim, на другата страна.

MIRAPEXIN 0.75mg

Таблета со продолжено ослободување

Таблетата е бела до скоро бела, округла, биконвексна, со фасетирани ивици, со втиснат знак "P2", од едната страна и со втиснат знак на копанијата Boehringer Ingelheim, на другата страна.

MIRAPEXIN 1.5mg

Таблета со продолжено ослободување

Таблетата е бела до скоро бела, округла, биконвексна, со фасетирани ивици, со втиснат знак "P3", од едната страна и со втиснат знак на копанијата Boehringer Ingelheim, на другата страна.



MIRAPEXIN 3mg

Таблета со продолжено ослободување

Таблетата е бела до скоро бела, округла, биконвексна, со фасетирани ивици, со втиснат знак "P4", од едната страна и со втиснат знак на копанијата Boehringer Ingelheim, на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

MIRAPEXIN е индициран за лечење на знаците и симптомите на идиопатска Паркинсонова болест. Може да се користи како монотерапија или во комбинација со леводопа, пр. во тек на траење на болеста, па се до касните стадиуми, кога дејството на леводопа ќе се "истроши" или ќе стане непостојано и ќе се јават флукуации на терапевтското дејство (флукуации на крај на дозниот интервал или "on off" флукуации).

4.2 Дозирање и начин на употреба

MIRAPEXIN таблетите со продолжено ослободување претставуваат перорална формулација на прамипексол која се дава еднаш на ден.

Иницијална терапија

Дозите треба постепено да се зголемуваат, од почетна доза од 0.375mg од солта (0.26mg база) дневно и потоа да се зголемуваат на секои 5 до 7 дена. Доколку пациентите не почувствуваат неподносливи несакани дејства, дозите треба да се титрираат се додека не се постигне максимален терапевтски ефект.

Постепено зголемување на дозата на MIRAPEXIN таблета со продолжено ослободување		
Недела	Дневна Доза (mg база)	Дневна Доза (mg сол)
1	0.26	0.375
2	0.52	0.75
3	1.05	1.5

Ако е потребно дополнително зголемување на дозата, дневната доза треба да се зголеми за по 0.75mg сол (0.52 mg база) во неделни интервали се до максимална доза од 4.5mg сол (3.15mg база) дневно. Меѓутоа, треба да се напомене дека инциденцата на сомноленција се зголемува со дозите кои се повисоки од 1.5mg сол (1.05mg база) на ден (види дел 4.8).

Пациентите кои веќе земаат MIRAPEXIN може да се префрлат на MIRAPEXIN таблети со продолжено ослободување преку ноќ, земајќи иста дневна доза. По префрлањето на терапија со MIRAPEXIN таблети со продолжено ослободување, дозата може да се прилагодува во зависност од терапискиот одговор кај пациентот (види дел 5.1).



Терапија на одржување

Индивидуалната доза треба да биде во граници од 0.375mg сол (0.26mg база) до максимално 4.5mg сол (3.15mg база) дневно. За време на зголемувањето на дозата во пивоталните студии, ефикасност е забележана при дневна доза од 1.5mg сол (1.05mg база). Натамошни прилагодувања на дозирањето треба да се усогласат со клиничкиот одговор и појавата на несакани дејства. Во клиничките испитувања, во просек, 5% од пациентите биле лечени со дози пониски од 1.5mg сол (1.05mg база). Кај напредната Паркинсонова болест, дозите повисоки од 1.5mg сол (1.05mg база) дневно, може да доведат до дополнителна терапевтска

корист кај оние пациенти кај кои се планира да се намали дозата со леводопа. Се препорачува дозата на леводопа да се намали и за време на зголемување на дозата и за време на терапијата на одржување со лекот MIRAPEXIN, во зависност од индивидуалниот одговор на пациентите (дел 4.5).

Пропуштена доза

Кога се пропушти времето за земање на дозата на лекот MIRAPEXIN таблети со продолжено ослободување, треба да се земе во рок од 12 часа, а потоа повторно редовно во предвиденото време. Доколку се поминати повеќе од 12 часа, пропуштената доза треба да се прескокне и следната треба да се земе утредента во пропишаниот редовен термин.

Прекин на терапијата

Нагло прекинување на допаминергичната терапија може да предизвика развивање на невролептичен малиген синдром. Прамипексол треба да се исклучува во чекори од по 0.75 mg сол (0.52 mg база) дневно, до дневна доза од 0.75 mg сол (0.52 mg база), а потоа, дозата треба да се намалува за по 0.375 mg сол (0.26 mg база) дневно (види дел 4.4).

Нарушена функција на бубрезите

Елиминацијата на прамипексолот зависи од бубрежната функција. Се препорачува следната шема на дозирање:

Кај пациенти со клиренс на креатинин поголем од 50 mL/min нема потреба од намалување на дневната доза ниту од зачестеноста на дозирање.

Кај пациенти со клиренс на креатинин помеѓу 30 и 50 mL/min, терапијата треба да се започне со 0.375mg (0.26mg) секој втори ден. Потребна е претпазливост и внимателна процена на терапискиот ефект и подносливоста на лекот пред зголемувањето на дневната доза после една недела. Во колку е неопходно дозата дополнително да се зголеми, дозата треба постепено да се зголемува за 0.375 mg (0.26 mg прамипексол база), во неделни интервали до максимална доза од 2.25 mg сол (1.57 mg прамипексол база) дневно.

Кај пациенти со клиренс на креатинин помал од 30 mL/min терапијата со MIRAPEXIN таблети со продолжено ослободување не се препорачува бидејќи нема достапни податоци за оваа популација на пациенти. Треба да се земе во предвид употреба на MIRAPEXIN таблети кај овие пациенти.

Ако во тек на терапијата на одржување, дојде до ослабнување на бубрежната функција треба да се постапи согласно горенаведените препораки.

Нарушена функција на црниот дроб

Кај пациентите со хепатална инсуфициенција намалувањето на дозата не се смета за неопходно бидејќи околу 90% од ресорбираната активна супстанција се елиминира преку бубрезите. Сепак, потенцијалното влијание на хепаталната инсуфициенција врз фармакокинетиката на лекот MIRAPEXIN не е утврдено.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на лекот MIRAPEXIN кај деца помлади од 18 години не е утврдена. Не постои релевантна употреба на лекот MIRAPEXIN таблета со продолжено ослободување, за индикација Паркинсонова болест, кај педијатриската популација.

Начин на употреба

Таблетите треба да се проголтаат цели со вода, не смеат да се цвакаат, делат или кршат. Може да се земаат со храна или без храна и треба да се земаат во приближно исто време од денот.



4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на прамипексол или на било која друга состојки на лекот (види дел 6.1).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Кога лекот MIRAPEXIN се препишува кај пациенти со Паркинсонова болест кои имаат бубрежна инсуфициенција, се препорачува намалување на дозата во согласност со дел 4.2.

Халуцинации

Халуцинациите се познати како несакано дејство при терапија со допамински агонисти и леводопа. Пациентите треба да бидат информирани дека може да дојде до појава на халуцинации (воглавно визуелни).

Дискинезија

Кај пациенти со напредната Паркинсонова болест, при комбинирана терапија со леводопа, може да дојде до појава на дискинезија за време на иницијалната титрација на лекот MIRAPEXIN. Во тој случај, дозата на леводопа треба да се намали.

Дистонија

Аксијална дистонија, вклучувајќи антеколис, камптокормија и плеурототонус (Pisa синдром), се забележани повремено кај пациенти со Паркинсонова болест после почетокот на терапијата или со постепено зголемување на дозата на прамипексол. Иако дистонијата може да биде симптом на Паркинсонова болест, симптомите кај тие пациенти се подобруваат после намалување на дозата или прекинување на употребата на прамипексол. Во случај на појава на дистонија потребно е да се преиспита режимот на давање на допаминергични лекови и да се разгледа можноста за прилагодување на дозата на прамипексол.

Епизоди на ненадејна заспивање и сомноленција

Употребата на прамипексол може да предизвика сомноленција и епизоди на ненадејно заспивање, особено кај пациенти со Паркинсонова болест. Помалку често, се пријавувани случаи на ненадејно заспивање за време на дневните активности, понекогаш и без пациентот да биде свесен за тоа или да постојат предупредувачки знаци. Пациентите мора да бидат информирани за ова и да бидат советувани да внимаваат при возење или ракување со машини за време на терапијата со лекот MIRAPEXIN. Пациентите кои почувствувале поспаност и/или епизоди на ненадејно заспивање се препорачува да не возат или управуваат со машини. Во таков случај, треба да се земе во предвид намалување на дозата или прекинување на терапијата. Поради можноста за дополнително дејство, потребна е претпазливост кога пациентите земаат други седативни лекови или алкохол во комбинација со прамипексол (види дел 4.5, 4.7 и 4.8).

Нарушена контрола на нагон

Пациентите треба редовно да се следат како би се забележал евентуален развој на нарушена контрола на нагонот. Пациентите и нивните старатели треба да бидат запознаени со фактот дека бихејвиоралните симптоми на нарушена контрола на нагонот, вклучувајќи патолошко коцкање, зголемено либидо, хиперсексуалност, компулсивно прејаднување, може да се јават кај пациенти кои се лечат со допамински агонисти, вклучувајќи и MIRAPEXIN. Ако се појават такви симптоми треба да се земе во предвид намалување на дозата или постепено прекинување на терапијата.

Манија и делириум

Пациентите треба редовно да се следат поради можноста за развој на манија и делириум. Пациентите и новните старатели треба да бидат запознаени со фактот дека постои можност



од појава на манија и делириум кај пациенти кои се на терапија со прамипексол. Ако се појават такви симптоми треба да се земе во предвид намалување на дозата или постепено прекинување на терапијата.

Пациенти со психички пореметувања

Пациентите со психички пореметувања преба да се лечат со допамински агонисти само ако потенцијалната корист е поголема од потенцијалниот ризик. Истовремено давање на антипсихотички лекови со прамипексол треба да се избегнува (види дел 4.5).

Офталмолошка контрола

Се препорачуваат редовни офталмолошки прегледи или пак прегледи во случај да се јави пореметување на видот.

Тешка кардиоваскуларна болест

Во случај на тешки кардиоваскуларни заболувања потребно е посебно внимание. Се препорачува мерење на крвниот притисок, особено на почеток на терапијата, поради можниот ризик за постурална хипотензија која може да се јави за време на допаминергична терапија.

Невролептичен малигнен синдром

Забележани се симптоми на невролептичен малигнен синдром при нагло прекинување на допаминергичната терапија (види дел 4.2).

Синдром на прекинување на терапијата со агонисти на допамин

За да се прекине терапијата кај пациентите со Паркинсонова болест, дозата на прамипексол треба постепено да се намалува (види дел 4.2). Кога се намалува дозата или се прекинува примената на агонисти на допамин, вклучувајќи и прамипексол, може да дојде до немоторички несакани дејства. Симптомите вклучуваат апатија, анксиозност, депресија, замор, потење и болка која може да биде интензивна. Потребно е за ова пациентите да бидат информирани, пред да се намали дозата на агонисти на допамин и редовно да се следи состојбата после намалување на дозата. Во случај на перзистентни симптоми, може да биде неопходно дозата на прамипексол привремено да се зголеми (види дел 4.8).

Остатоци од лекот во столицата

Кај некои пациенти е пријавена појава на остатоци од лекот во столицата кои може да личат на интактна таблета на лекот Mirapexin со продолжено ослободување. Доколку пациентите пријават таква појава, лекарот мора повторно да го процени одговорот на пациентот на терапијата.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Врзување за плазматските протеини

Прамипексолот се врзува за плазматските протеини во многу низок степен (< 20%) и слабо се биотрансформира кај луѓето. Поради тоа, не се забележани интеракции со други лекови кои би влијаеле на врзувањето за плазматските протеини или елиминацијата преку биотрансформација. Бидејќи антихолинергичните лекови се елиминираат главно преку биотрансформација, потенцијалот за интеракции е ограничен, иако не биле испитувани интеракциите со антихолинергици. Не постојат фармакокинетски интеракции со селегилин и леводопа.

Инхибитори/компетитори на активниот пат на елиминација преку бубрезите



Циметидин го намалува бубрежниот клиренс на прамипексол за околу 34%, веројатно преку инхибиција на системот одговорен за секреторен транспорт на катјони во бубрежните тубули. Лекови кои ја инхибираат активната бубрежна тубуларна секреција или и самите се елиминираат по овој пат, како што се циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, кинин и прокаинамид, може да дојдат до интеракција со прамипексол што доведува до смалување на клиренсот на прамипексол. Во случај на паралелна терапија со оваа врста на лекови, треба да се размисли за намалување на дозата на лекот MIRAPEXIN.

Комбинација со леводопа

Кога се дава MIRAPEXIN во комбинација со леводопа, се препорачува да се намалат дозите на леводопа и да се одржат константни дозите на другите антипаркинсонички додека се зголемува дозата на лекот MIRAPEXIN.

Поради можноста за дополнително дејство, се советува претпазливост кога пациентите земаат други седативни лекови или алкохол во комбинација со прамипексол (види дел 4.4, 4.7 и 4.8).

Антипсихотици

Истовремена примена на антипсихотици со прамипексол треба да се избегнува (види дел 4.4), на пример, кога се очекуваат антагонистички ефекти.

4.6 Бременост и доење

Бременост

Дејството врз бременоста и доењето не е испитувано кај луѓе. Прамипексол не манифестира тератогено дејство кај стаорци и зајци, но бил ембриотоксичен кај стаорци во дози кои биле токсични и за мајката (види дел 5.3). MIRAPEXIN треба да се користи во текот на бременоста, само ако потенцијалната корист го оправдува потенцијалниот ризик по фетусот.

Доење

Бидејќи терапијата со MIRAPEXIN таблетите ја инхибира секрецијата на пролактин кај жените, се очекува и инхибиција на лактацијата. Не е испитано излучувањето на прамипексол во мајчиното млеко кај жени. Кај стаорци, концентрацијата на активната супстанција, односно поврзаната радиоактивност била поголема во мајчиното млеко во однос на плазмата. Во отсуство на податоци за хуманата популација, лекот MIRAPEXIN не треба да се употребува во текот на доење. Меѓутоа ако употребата е неизбежна, доењето треба да се прекине.

Фертилност

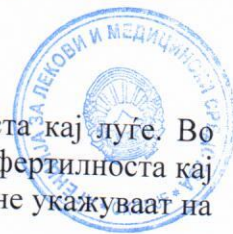
Не е спроведено испитување на влијанието на прамипексол врз фертилноста кај луѓе. Во студии со животни, прамипексол влијаел на еструсниот циклус и ја намалил фертилноста кај женките, што е и очекувано за допаминските агонисти. Меѓутоа овие студии не укажуваат на директно, ниту индиректно штетно дејство врз фертилноста кај мажјаици.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

MIRAPEXIN може значајно да влијае врз способноста за возење и ракување со машини.

Можна е појава на халуцинации и сомноленција.

Пациентите кои се лечат со лекот MIRAPEXIN кај кои се јавува поспаност и/или епизоди на ненадејно заспивање мора да се предупредат дека не смеат да возат ниту да учествуваат во



потенцијално опасни активности при кои може себе или други да се изложат на ризик од тешки повреди или смрт (на пр. ракување со машини) се додека траат овие епизоди на сон и поспаност (види дел 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Несакани дејства

Врз основа на анализата на резултатите од плацебо-контролираните студии во кои биле вклучени вкупно 1778 пациенти со Паркинсонска болест кои примале прамипексол и 1297 пациенти кои примале плацебо, несакани реакции биле регистрирани и во двете групи: 67% од пациентите кои примале прамипексол и 54% од пациентите кои примале плацебо пријавиле по најмалку едно несакано дејство.

Поголемиот дел од несаканите дејства вообичаено се јавуваат на почеток на терапијата и и најголемиот дел се повлекуваат, дури и ако се продолжи со терапијата.

Во класификацијата по органски системи, несаканите дејства се групирани према фреквенцијата на јавување (број на пациенти кај кои се очекува да се манифестира реакцијата) во следните категории:

Многу често	$\geq 1/10$
Често	$\geq 1/100, < 1/10$
Помалку често	$\geq 1/1\,000, < 1/100$
Ретко	$\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$
Многу ретко	$< 1/10\,000$

Непознато (не може да се процени на основа на достапните податоци).

Најчести ($\geq 5\%$) утврдени несакани реакции кај пациенти со Паркинсонова болест, кои почесто се јавуваат кај пациенти третирани со прамипексол во однос на плацебо беа: гадење, дискинезија, хипотензија, вртоглавица, поспаност, несоница, констипација, халуцинација, главоболка и замор. Инциденцата за поспаност се зголемува при дози поголеми од 1.5mg прамипексол сол на ден (види дел 4.2). Почеста несакана реакција во комбинација со леводопа е дискинезија. Хипотензија може да се јави на почеток од третманот, особено ако прамипексол се титрира многу брзо.

Класа на органски системи	Многу често ($\geq 1/10$)	Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Помалку често ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Ретко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1,000$)	Непознато
Инфекции и инфестации			пнеумонија		
Ендокринолошки нарушувања			неадекватна секреција на антидиуретски хормон ¹		
Психијатриски нарушувања		несоница, халуцинации, абнормални сонисшта, конфузија, бихејвиорални симптоми на нарушена контрола на нагон и компулсивно однесување	компулсивно купување, патолошко коцкање, вознемиреност, хиперсексуалност, делузии, пореметување на либидото, параноја, делириум, прејаднување ¹ , хиперфагија ¹	манија	
Нарушување на	сомноленција,	главоболка	нагло заспивање,		



нервниот систем	вртоглавица, дискинезија		амнезија, хиперкинезија, синкопа		
Нарушувања на ниво на око		пореметување на видот вклучувајќи диплопија, заматен вид, намалена острина на видот			
Кардиолошки нарушувања			срцева инсуфициенција ¹		
Васкуларни нарушувања		хипотензија			
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			диспнеа, икање		
Гастроинтестинални нарушувања	мачнина	констипација, повраќање			
Нарушувања на ниво на кожа и поткожно ткиво			пречувствителност, прурити, исип		
Општи нарушувања и реакции на местото на примена		замор, периферен едем			синдром на прекинување на терапијата со агонисти на допамин, вклучувајќи апатија, анксиозност, депресија, замор, потење и болка
Лабораториски испитувања		намалување на телесната тежина вклучувајќи намален апетит	зголемување на телесната тежина		

¹ Ова несакано дејство е забележано после пуштање на лекот во промет (постмаркетиншко искуство). Со сигурност од 95% категоријата на честота не поминува “помалку често”, но мочо да биде и пониска. Прецизна проценка на честотата не е можна, бидејќи ова несакано дејство не се појавило во базата на податоци од клиничките испитувања на 2762 пациенти со Паркинсконова болест кои се лечени со прамипексол.

Опис на одобрени несакани дејства

Сомноленција

Прамипексолот често се доведува во врска со сомноленција и повремено со прекумерната дневна поспаност, како и епизоди на ненадејно заспивање (види дел 4.4).

Нарушување на либидото



Прамипексолот може помалку често да предизвика нарушувања на либидото (зголемено или намалено).

Нарушена контрола на нагон

Кај пациентите кои се лечени со допамински агонисти, вклучително и MIRAPEXIN, може да се јави патолошко коцкање, зголемено либидо, хиперсексуалност, компулсивно трошење на пари или купување, прејадување и компулсивно прејадување (види дел 4.2).

Во една вкрстена, ретроспективна, скрининг, контролна студија, во која биле вклучени 3090 пациенти со Паркинсонова болест, 13.6% од сите пациенти кои примале допаминергична или не-допаминергична терапија манифестирале симптоми на нарушена контрола на импулсите во претходните шест месеци. Во овие манифестации спаѓале патолошко коцкање, компулсивно купување, прејадување и компулсивно сексуално однесување (хиперсексуалност). Во можните независни фактори на ризик за нарушување на контролата на импулсите спаѓаат допаминергичната терапија и големите дози на допаминергична терапија, по мала возраст (≤ 65 години), пациенти без сопствено семејство (неоженети, неомажени) и по сопствено признание случаи на коцкарско однесување во семејството.

Синдром на прекинување на терапијата со агонисти на допамин
Кога дозата на лекот се намалува или се прекинува примената на агонистите на допамин, вклучувајќи прамипексол, може да дојде до немоторички несакани дејства. Симптомите вклучуваат апатија, анксиозност, депресија, замор, потење и болка (види дел 4.4).

Срцева инсуфициенција

Во клиничките испитувања и постмаркетингското искуство е утврдена срцева слабост кај пациенти третирани со прамипексол. Во фармакоепидемиолошката студија, прамипексол е поврзан со зголемен ризик од појава на срцева слабост, споредено со не-употребата на прамипексол (забележан ризик сооднос 1,86; 95%CI, 1,21-2,85).

Пријавување на несакани дејства

Пријавување на секое сомневање за несакано дејство после добивање на одобрение за ставање на готов лек во промет, е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Нема клинички искуства за масовно предозирање. Очекуваните несакани дејства би требало да се поврзани со фармакодинамскиот профил на допаминските агонисти и вклучуваат гадење, повраќање, хиперкинезија, халуцинации, агитација и хипотензија. Не постои антидот при предозирање со некој од допаминските агонисти. Ако се присутни знаци на стимулација на централниот нервен систем, може да биде индициран некој невroleптичен лек. Третманот на предозирање може да вклучи супортивни мерки, како што се гастрична лаважа, интравенско давање на течности, администрација на активен јаглен и ЕКГ мониторинг.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: допамински агонисти.
АТС код: N04BC05.

Механизам на дејство

Прамипексол е допамински агонист кој високо селективно и специфично се врзува за D₂ субфамилијата на допамински рецептори од кои има поголем афинитет кон D₃ рецепторите и има целосно интринзично дејство.

Прамипексол ги ублажува Паркинсонските моторни дефицити преку стимулација на допаминските рецептори во стриатумот. Студиите на животни покажале дека прамипексол ја инхибира синтезата, олободувањето и претварањето на допаминот.

Фармакодинамски ефекти

Во клиничките студии кај доброволци е регистрирано дозно-зависно намалување на пролактинот. Во една клиничка студија кај здрави доброволци, во која таблетите MIRAPEXIN со продолжено ослободување биле титрирани побрзо (на секои 3 дена) отколку што е препорачано до 4.5 mg сол (3.15 mg прамипексол база) на ден, регистрирано е зголемување на крвниот притисок и забрзување на пулсот. Вакво дејство не е регистрирано во студиите кај пациенти.

Клиничка ефикасност и безбедност кај Паркинсонова болест

Кај пациентите прамипексол ги ублажува знаците и симптомите на идиопатска Паркинсонова болест. Во плацебо контролираните клинички студии биле вклучени приближно 1800 пациенти во стадиум I-V по скалата на Hoehn и Yahr кои биле лекувани со прамипексол. Од нив, приближно 1000 биле во повисок стадиум, истовремено се лекувале со леводопа и страдале од моторни компликации.

При рана и напредната Паркинсонова болест, ефикасноста на прамипексол за време на контролираните клинички студии била одржувана околу 6 месеци. За време на студиите кои траеле повеќе од три години не биле забележани знаци за намалување на ефикасноста. Во контролираната двојно слепа студија која траела две години, иницијална терапија со прамипексол значително го одложила почетокот на моторните компликации и го намалила нивното појавување во споредба со иницијална терапија со леводопа. Оваа способност на прамипексол да ги одложи моторните компликации треба да се балансира со поголемото подобрување на моторната функција при терапија со леводопа (мерено преку промена на UPDRS-скорот). Вкупната инциденца на халуцинации и сомноленција била генерално повисока во периодот на зголемувањето на дозата кај групата третирана со прамипексол. Меѓутоа, не е регистрирана значајна разлика во периодот на одржување. Овие факти треба да се земат во предвид кога се започнува терапија со прамипексол кај пациенти со Паркинсонова болест.

Безбедноста и ефикасноста на MIRAPEXIN таблетите со продолжено ослободување во третманот на Паркинсонова болест е евалуирана во мултицентричниот развоен програм на лекот кој вклучувал три рандомизирани контролирани испитувања. Двете студии се спроведени кај пациенти во ран стадиум на Паркинсонова болест, а една кај пациенти во напреднат стадиум на Паркинсонова болест.

Супериорноста на MIRAPEXIN таблетите со продолжено ослободување во однос на плацебо е покажана и во однос на примарните (UPDRS II+III дел од скорот) и клучните секундарни (процент кај оние кои одговориле по CGI-I и PGI-I) крајни точки на ефикасноста во една двојно-слепа контролирана студија во која биле вклучени 539 пациенти во ран стадиум на Паркинсонова болест. Одржувањето на ефикасноста е докажано кај пациентите кои биле лекувани 33 недели. MIRAPEXIN таблетите со продолжено ослободување не биле инфериорни во однос на прамипексол со брзо ослободување, што е проценето по UPDRS (II+III дел од скорот) после 33 недели.

Во една двојно-слепа, плацебо контролирана студија со вкупно 517 пациенти во напреднат стадиум на Паркинсонова болест, кои истовремено примале и терапија со леводопа, супериорноста на MIRAPEXIN таблетите со продолжено ослободување во однос на плацебо е докажана после 18 недели терапија и по примарните (UPDRS II+III дел од скорот) и клучните секундарни (off-period) крајни точки за процена на ефикасноста.

Ефикасноста и подносливоста на префрлањето од терапија со таблети MIRAPEXIN на терапија со MIRAPEXIN таблетите со продолжено ослободување во иста дневна доза е евалуирано во двојно слепа клиничка студија кај пациенти во ран стадиум на Паркинсонова болест.

Ефикасноста била одржана кај 87 од 103 пациенти кои биле префрлени терапија со MIRAPEXIN таблетите со продолжено ослободување. Од овие 87 пациенти, 92.8% не ја смениле дозата, 13.8% ја зголемиле, а 3.4% ја намалиле. Кај половината од 16 пациенти кои не ги исполниле критериумите за одржана ефикасност според скорот UPDRS (II+III дел), промената во однос на состојбата пред префрлањето не се сметала за клинички релевантна. Само еден пациент кој бил префрлен на MIRAPEXIN таблетите со продолжено ослободување имал несакано дејство поврзано со лекот кое било причина за прекинување на терапијата.

Педијатриска популација

Европската Агенција за лекови ја укинала обврската за поднесување на резултати од испитувањата на лекот MIRAPEXIN во сите подгрупи на педијатриска популација со Паркинсонова болест (види дел 4.2 за употреба кај педијатриска популација).

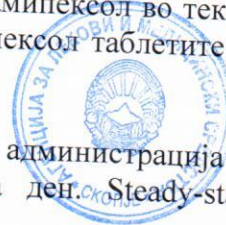
5.2 Фармакокинетиски својства

Прамипексолот комплетно се апсорбира по орална администрација. Апсолутната биолошка расположливост е поголема од 90%.

Во фаза I клиничките испитувањата, во кои прамипексол таблетите со брзо ослободување и прамипексол таблетите со продолжено ослободување биле испитувани на гладно, минималните и максималните плазматски концентрации (C_{min} , C_{max}) и експозицијата (AUC) при иста дневна доза на MIRAPEXIN таблетите со продолжено ослободување и MIRAPEXIN таблетите применети три пати на ден биле еквивалентни.

Администрацијата од еднаш на ден на MIRAPEXIN таблетите со продолжено ослободување предизвикува поретки флукуации на плазматските концентрации на прамипексол во тек на 24 часа во споредба со администрацијата од три пати на ден на прамипексол таблетите со брзо ослободување.

Максималните плазматски концентрации се јавуваат приближно 6 часа по администрација на MIRAPEXIN таблетите со продолжено ослободување од еднаш на ден. Steady-state експозиција се постигнува најкасно после 5 дена континуирано дозирање. Истовремената администрација со храна не ја намалува биорасположивоста на прамипексол. Консумацијата на високо масен оброк ги зголемува максималните плазматски концентрации (C_{max}) за приближно 24% по еднократно дозирање, односно за приближно 20% по повеќекратно дозирање, а истовремено и го продолжува времето кое е потребно за постигнување на максимални плазматски концентрации кај здрави доброволци. Истовременото земање со храна не влијаело на вкупната експозиција (AUC) на прамипексол. Зголемените вредности на C_{max} се сметаат за клинички незначајни. Во фаза III клиничките студии во кои е утврдена безбедноста и ефикасноста на MIRAPEXIN таблетите со



продолжено ослободување, пациентите биле советувани да го примаат лекот без оглед на земањето на храна.

Телесната тежина не влијаела на вредностите на AUC, но влијаела на волуменот на дистрибуција, а со тоа и на максималните плазматски концентрации (C_{max}). Намалувањето на телесната тежина за 30 килограми резултирало со зголемување на C_{max} за 45%. Меѓутоа, во Фаза III студиите кај пациенти со паркинсонова болест не е регистрирано клинички значајно влијание на телесната тежина врз терапевтскиот ефект и подносливост на MIRAPEXIN таблетите со продолжено ослободување.

Прамипексол манифестирал линеарна кинетика и мали интериндивидуални варијации во однос на плазматското ниво.

Дистрибуција

Кај луѓе, врзувањето на прамипексол за плазматските протеини е многу ниско (<20%), а волуменот на дистрибуција е голем (400 L). Високи концентрации во мозочното ткиво се регистрирани кај стаорци (приближно 8-пати повисоки во однос на плазматските).

Биотрансформација

Прамипексолот кај луѓето се метаболизира само во мал процент.

Елиминација

Главен пат на елиминација е ренална екскреција на непромент прамипексол. Околу 90% од со ¹⁴C-обележаната доза се елиминира преку бубрезите, додека помалку од 2% е најдена во фекасот. Вкупниот клиренс на прамипексолот е околу 500 ml/min, а реналниот клиренс е околу 400 ml/min. Полуживотот на елиминација (t_{1/2}) варира од 8 часа кај помладите до 12 часа кај повозрасните пациенти.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Студиите за испитување на токсичноста покажале дека прамипексолот манифестира функционални ефекти, главно вклучувајќи го CNS и женскиот репродуктивен систем, а кои се веројатно резултат на претераното фармакодинамско дејство на прамипексол.

Кај малите прасиња се забележани намалувања на дијастолниот и систолниот притисок и срцевиот ритам, а кај мајмуни тенденција за хипотензивен ефект.

Потенцијалното дејство на прамипексолот на репродуктивната функција е испитувано кај стаорци и зајаци. Прамипексолот не се покажал тератоген кај стаорци и зајаци, но бил ембриотоксичен кај стаорци даден во дози кои се токсични за мајката. Поради селекцијата на анималните специеси и испитувањето на ограничени параметри, појавата на несакани дејства на прамипексол врз бременоста и машкиот фертилитет кај луѓето не е целосно утврдена.

Забавено сексуално созревање (пр. одвојување на препуциум и формирање на вагиналниот отвор) е забележано кај стаорци. Значењето за хуманата популација не е познато.

Прамипексолот не се покажал како генотоксичен. За време на студиите за испитување на канцерогеност, машките стаорци развиле хиперплазија на Leydig-ови клетки и аденоми, кои се јавуваат како последица на пролактин-инхибирачкото дејство на прамипексолот. Овој наод не е клинички значаен за луѓето. Истата студија покажала и дека во дози од 2 mg/kg (од солта) и повисоки, прамипексол бил асоциран со ретинална дегенерација кај албино стаорци. Последниот наод не бил забележан нити во канцерогената студија со пигментирани стаорци, нити кај 2 годишни албино глупци или другите испитувани специеси.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Хипромелоза 2208
Пченкарен скроб
Карбомер 941
Силициум диоксид, колоиден, безводен
Магнезиум стеарат

6.4 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.4 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на места недостапни за деца.
Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.
Производот не бара посебни температурни услови на чување.

6.5 Пакување

Блистер (полиамид/алуминиум/ПВЦ-алуминиум)
Еден блистер содржи 10 таблети со продолжено ослободување.

MIRAPEXIN 0.375mg - 10 таблети со продолжено ослободување.
MIRAPEXIN 0.75mg - 30 таблети со продолжено ослободување.
MIRAPEXIN 1.5mg - 30 таблети со продолжено ослободување.
MIRAPEXIN 3mg - 30 таблети со продолжено ослободување.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребени производи

Нема посебни препораки.
Неупотребениот лек се уништува согласно важечките прописи.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG, Ингелхајм, Германија.

НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ПРОМЕТ

ЗЕГИН ДОО Скопје ул.Народен Фронт бр.5-3/1, 1000 Скопје, Р. Македонија

8. НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ НА ЛЕКОТ

Лекот се издава во аптека само на лекарски рецепт (Р).

9. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

MIRAPEXIN 0.375mg: 15-10329/12 од 08.02.2013
MIRAPEXIN 0.75mg: 15-10330/12 од 08.02.2013
MIRAPEXIN 1.5mg: 15-10331/12 од 08.02.2013
MIRAPEXIN 3mg: 15-10332/12 од 08.02.2013



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ