

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МіраКСОЛ

(MiraxOL)

Склад:

діюча речовина: праміпексолу дигідрохлориду моногідрат;

1 таблетка містить праміпексолу дигідрохлориду моногідрату 0,25 мг або 1,0 мг, що відповідає праміпексолу 0,18 мг або 0,7 мг;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, маніт (Е 421), повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 0,25 мг: овальні таблетки білого кольору, з відбитком «P9AL 0.18», вузькою рисою з одного боку і широкою рисою з іншого боку;

таблетки по 1,0 мг: круглі двоопуклі таблетки білого кольору, з рисками з обох боків та відбитком «P9AL 0.7» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Допамінергічні засоби. Агоністи допаміну.

Код АТХ N04B C05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Праміпексол, активний компонент Міраксолу, є допаміновим агоністом з високою селективністю та специфічністю до допамінових рецепторів підтипу D₂ та має переважну спорідненість з D₃-рецепторами, він відзначається повною внутрішньою активністю.

Праміпексол полегшує паркінсонічні рухові порушення шляхом стимуляції допамінових рецепторів стріатуму (смугастого тіла). Дослідження на тваринах продемонстрували, що праміпексол пригнічує синтез, вивільнення та обіг допаміну. Праміпексол захищає допамінові нейрони від дегенерації у відповідь на ішемію або метамфетамінову нейротоксичність.

Точний механізм дії праміпексолу при лікуванні синдрому «неспокійних ніг» не відомий. Хоча патофізіологія синдрому «неспокійних ніг» загалом невідома, нейрофармакологічні дані вказують на залучення первинної допамінергічної системи. Дослідження з використанням позитронної емісійної томографії (ПЕТ) вказують на можливість впливу незначної дисфункції стріарної пресинаптичної допамінергічної системи на патогенез синдрому «неспокійних ніг».

Дослідження *in vitro* показали, що праміпексол захищає нейрони від нейротоксичного впливу леводопи.

На добровольцях спостерігали дозозалежне зниження рівня пролактину.

Фармакокінетика.

Праміпексол швидко та повністю всмоктується після перорального застосування. Абсолютна біодоступність становить більше 90 %.

Максимальні концентрації у плазмі реєструються між 1-ю та 3-ю годиною. Швидкість всмоктування зменшується на фоні прийому їжі, але не загальний рівень всмоктування.

Праміпексолу притаманна лінійна кінетика і незалежно від лікарської форми відносно незначні коливання плазмового рівня у різних пацієнтів.

У людей зв'язування праміпексолу з білками плазми крові є дуже низьким (< 20 %), а об'єм розподілу – великим (400 л). Серед щурів спостерігали високі концентрації препарату у мозковій тканині (приблизно у 8 разів вищі порівняно з плазмовими).

Праміпексол метаболізується у людей тільки у незначній кількості.

Виведення нирками незміненого праміпексолу – найважливіший шлях елімінації і становить близько 80 %. Приблизно 90 % дози, міченої ^{14}C , виводиться нирками, тоді як менше 2 % визначається у калі. Загальний кліренс праміпексолу становить приблизно 500 мл/хв, а нирковий – приблизно 400 мл/хв. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) – від 8 годин у молодих осіб до 12 годин в осіб літнього віку.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування симптомів ідіопатичної хвороби Паркінсона у дорослих, як монотерапія (без леводопи) або у комбінації з леводопою протягом перебігу захворювання до пізніх стадій, коли ефект леводопи знижується або стає нестійким і виникає коливання терапевтичного ефекту (феномен «включення-виключення»).
- Симптоматичне лікування ідіопатичного синдрому «неспокійних ніг» від помірного до важкого ступеня у дорослих (дози не вище 0,75 мг).

Протипоказання.

Гіперчутливість до праміпексолу або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Зв'язування з білками плазми крові.

Праміпексол зв'язується з білками плазми крові дуже незначною мірою (< 20 %) і має низьку біотрансформацію. Тому взаємодія з іншим препаратом, який впливає на зв'язування білків плазми або елімінацію шляхом біотрансформації, мало ймовірна.

Взаємодію з *антихолінергічними засобами* не досліджували. Але, оскільки *антихолінергічні засоби* елімінуються переважно шляхом метаболізму у печінці, потенційна взаємодія з праміпексолом мало ймовірна. Фармакокінетичної взаємодії праміпексолу з *селегіліном* та *леводопою* немає.

Інгібітори/конкуренти активного ниркового шляху виведення.

Циметидин зменшує нирковий кліренс праміпексолу приблизно на 34 %, ймовірно, шляхом пригнічення транспортної системи катіонної ренальної канальцевої секреції. Таким чином, препарати, що інгібують активну ренальну канальцеву секрецію або самі елімінуються шляхом активної ренальної канальцевої секреції (такі як *циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, хінін, хінідин, дилтіазем, ранітидин, тріамтерен, верапаміл, дигоксин, прокаїнамід, триметоприм*), можуть взаємодіяти з праміпексолом, що призводить до зменшення кліренсу праміпексолу. У разі супутнього лікування такими препаратами необхідно звертати увагу на появу ознак допамінової надстимуляції, а саме: дискінезії, збудження або галюцинацій. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів з праміпексолом слід розглянути необхідність зниження дози праміпексолу.

Комбінація з леводопою.

При збільшенні дози праміпексолу пацієнтам з хворобою Паркінсона рекомендується зменшення дози леводопи, а дози інших протипаркінсонічних засобів залишають незміненими.

Внаслідок можливих адитивних ефектів необхідно приділяти особливу увагу пацієнтам, які приймають *інші седативні препарати* або вживають *алкоголь* у комбінації з праміпексолом (див. розділи «Особливості застосування», «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами» та «Побічні реакції»).

Антипсихотичні лікарські засоби.

Слід уникати одночасного застосування антипсихотичних лікарських засобів (нейролептиків) із праміпексолом (див. розділ «Особливості застосування»), якщо очікуються антагоністичні ефекти.

Особливості застосування.

Пацієнтам із хворобою Паркінсона та з порушенням функції нирок рекомендується призначення таблеток Міраксолу у знижених дозах відповідно до розділу «Спосіб застосування та дози».

Галюцинації.

Галюцинації і сплутаність свідомості – відомі побічні ефекти лікування агоністами допаміну і леводопою. Пацієнтів та осіб, які за ними доглядають, необхідно проінформувати про можливість виникнення галюцинацій (у більшості випадків зорових).

Дискінезія.

При комбінованій терапії з леводопою у пацієнтів з прогресуючою хворобою Паркінсона на початку лікування в період титрування праміпексолу може розвинути дискінезія. В такому випадку дозу леводопи необхідно знизити.

Раптове засинання і сонливість.

Застосування праміпексолу пов'язане із розвитком сонливості та епізодами раптового засинання, особливо у пацієнтів із хворобою Паркінсона. Були нечасті повідомлення про раптове засинання впродовж повсякденної діяльності, в деяких випадках без усвідомлення або попереджувальних ознак.

Пацієнтів та осіб, які за ними доглядають, слід проінформувати про можливість таких станів та попередити про необхідність виявляти обережність при керуванні автотранспортом або при роботі з іншими механізмами впродовж лікування препаратом. Пацієнтам із сонливістю та/або епізодами раптового засинання слід утримуватись від керування автомобілем та роботи з іншою технікою. Крім того, слід розглянути можливість зниження дози або скорочення терміну лікування/припинення лікування цим препаратом.

Через можливі адитивні ефекти пацієнтів слід попередити про необхідність дотримання обережності при застосуванні інших заспокійливих засобів або алкоголю в комбінації з праміпексолом (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами» та «Побічні реакції»).

Розлади контролю над спонуканням та компульсивна поведінка.

Стан пацієнтів слід ретельно контролювати щодо розвитку симптомів розладу контролю над спонуканням. Пацієнти та особи, які за ними доглядають, мають знати, що при лікуванні допамінергічними засобами, включаючи праміпексол, можливі симптоми розладу контролю над спонуканням та компульсивна поведінка, зокрема переїдання та компульсивне вживання їжі, хворобливий потяг до відвідування магазинів, посилення лібідо, гіперсексуальність, патологічний потяг до азартних ігор, компульсивна розтрата або купівля. За таких обставин необхідно розглянути можливість зменшення дози/поступового припинення прийому препарату.

Манія і делірій.

Стан пацієнтів слід ретельно контролювати щодо розвитку манії та делірію. Пацієнти та особи, які за ними доглядають, мають знати, що у пацієнтів, які отримують праміпексол, можуть виникати манія та делірій. При розвитку таких симптомів необхідно розглянути можливість зменшення дози/поступового припинення прийому препарату.

Тяжка серцево-судинна патологія.

У випадку тяжкої серцево-судинної патології необхідно особливо обережно призначати

препарат. Рекомендується моніторинг артеріального тиску, особливо на початку лікування, з урахуванням загального ризику постуральної гіпотензії, пов'язаної з допамінергічною терапією.

Пацієнти з психотичними розладами.

Лікування пацієнтів з психотичними розладами агоністами допаміну, в т.ч. праміпексолом, можливе тільки у випадку, якщо потенційна користь від лікування переважає можливі ризики. Слід уникати сумісного застосування антипсихотичних лікарських засобів (нейролептиків) та праміпексолу.

Злоякісний нейролептичний синдром.

Симптоми, що нагадують нейролептичний злоякісний синдром, спостерігалися після різкої відміни допамінергічного лікування.

Офтальмологічний моніторинг.

На фоні лікування препаратом рекомендується офтальмологічне обстеження через регулярні проміжки часу, особливо при виникненні проблем із зором.

Аугментація.

Повідомлення у літературі вказують на те, що лікування синдрому «неспокійних ніг» допамінергічними препаратами може спричинити аугментацію (посилення симптомів), що проявляється погіршенням стану, більш ранньою появою симптомів увечері (або навіть вдень), посиленням симптомів та поширенням їх на верхні кінцівки.

У контрольованому дослідженні праміпексолу з участю пацієнтів із синдромом «неспокійних ніг» впродовж 26 тижнів аналіз часу до аугментації за Капланом-Мейером не продемонстрував жодної суттєвої різниці між групами праміпексолу та плацебо.

Ризик розвитку меланоми.

Епідеміологічні дослідження продемонстрували, що пацієнти з хворобою Паркінсона мають більш високий ризик (у 2-6 разів вище) розвитку меланоми, ніж у звичайній популяції. Не встановлено, чи такий підвищений ризик був пов'язаний з хворобою Паркінсона, чи із застосуванням лікарських засобів для лікування хвороби Паркінсона.

У зв'язку з вищезазначеними причинами пацієнтам і медичним працівникам впродовж застосування праміпексолу або інших допамінергічних агентів необхідно спостерігати за можливою появою меланом.

Ниркова недостатність.

Праміпексол слід з обережністю призначати пацієнтам з нирковою недостатністю, оскільки праміпексол виділяється нирками.

Рабдоміоліз.

Єдиний випадок рабдоміолізу мав місце у 49-річного чоловіка з прогресуючою хворобою Паркінсона при лікуванні таблетками праміпексолу. Пацієнт був госпіталізований з підвищеним рівнем креатинфосфокінази (СРК – 10,631 МО/л). Симптоми зникли після

припинення лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вплив праміпексолу на вагітність і лактацію у людини не досліджувався. Препарат можна застосовувати у період вагітності тільки у випадку, коли очікувана користь для жінки переважає потенційний ризик для плода.

Екскреція праміпексолу в грудне молоко у жінок не вивчалась. Оскільки препарат пригнічує секрецію пролактину, можливе зменшення лактації. Внаслідок цього годування груддю на період лікування слід припинити.

Досліджень щодо впливу на фертильність людини не проводили.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Праміпексол може мати значний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Можлива поява галюцинацій або сонливості.

Пацієнтам із сонливістю та/або епізодами раптового нападу сонливості під час застосування праміпексолу слід утримуватись від керування автотранспортом та від потенційно небезпечної діяльності, коли погіршення уваги підвищує ризик серйозного пошкодження або летального наслідку.

Спосіб застосування та дози.

(Вся інформація щодо дозування стосується форми праміпексолу у вигляді праміпексолу дигідрохлориду).

Таблетки необхідно приймати перорально, запиваючи водою, під час прийому їжі або без неї. Добову дозу слід призначати у 3 прийоми однаковими частками.

Хвороба Паркінсона.

Початкове лікування.

Дозу препарату необхідно збільшувати поступово з початкової дози 0,375 мг на добу кожні 5-7 днів. У випадках, коли у пацієнтів не виникає непереносимості препарату, дозу необхідно титрувати до досягнення максимального терапевтичного ефекту (див. табл. 1).

Таблиця 1

Схема збільшення дози Міраксолу		
Тиждень	Доза (мг)	Загальна добова доза (мг)
1-й	3 x 0,125	0,375

2-й	3 x 0,25	0,75
3-й	3 x 0,5	1,5

За необхідності подальшого збільшення дози добову дозу слід підвищувати на 0,75 мг щотижня до максимальної, яка становить 4,5 мг на добу. Слід зазначити, що частота виникнення сонливості збільшується при дозах вище 1,5 мг на добу.

Підтримуюче лікування.

Індивідуальна доза коливається в діапазоні від 0,375 мг/добу до 4,5 мг/добу. Зазвичай як на початковій, так і на пізній стадії захворювання препарат є ефективним, починаючи з добової дози 1,5 мг. У подальшому дозу слід коригувати, виходячи з клінічної відповіді та переносимості препарату.

У ході клінічних досліджень праміпексолу деякі пацієнти приймали дози менше 1,5 мг. При прогресуючій хворобі Паркінсона доза вище 1,5 мг на добу може бути корисною пацієнтам, для яких планується зменшення дози леводопи при комбінованій терапії з леводопою. Рекомендується зниження дози леводопи у разі збільшення дози Міраксолу та під час підтримуючої терапії, залежно від реакції пацієнта (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Припинення лікування.

Раптове припинення допамінергічної терапії може призвести до розвитку злякисного нейрорептичного синдрому. Дозу праміпексолу слід зменшувати на 0,75 мг на добу до добової дози 0,75 мг. Після цього дозу слід знижувати до 0,375 мг на добу (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування при порушенні функції нирок.

Виведення праміпексолу залежить від функції нирок. Нижченаведена схема дозування пропонується для початкової терапії.

- Пацієнти з кліренсом креатиніну більше 50 мл/хв не потребують зменшення добової дози або частоти дозування.
- Пацієнтам із кліренсом креатиніну 20-50 мл/хв початкову добову дозу Міраксолу застосовувати у 2 прийоми, починаючи з 0,125 мг *двічі* на добу (0,25 мг/добу). Не можна перевищувати максимальну добову дозу праміпексолу 2,25 мг.
- Пацієнтам із кліренсом креатиніну нижче 20 мл/хв добову дозу Міраксолу застосовувати в *один* прийом, починаючи з 0,125 мг/добу. Не можна перевищувати максимальну добову дозу праміпексолу 1,5 мг.

Якщо під час підтримуючої терапії функція нирок погіршується, добову дозу Міраксолу необхідно зменшувати на відсоток, пропорційний зниженню кліренсу креатиніну, тобто, якщо кліренс креатиніну знижується на 30 %, добову дозу Міраксолу слід зменшити на 30 %.

Дозування при порушенні функції печінки.

Для пацієнтів з порушеннями функції печінки зменшення дози не вважається необхідним,

оскільки майже 90 % засвоєного препарату виводиться нирками. Потенційний вплив порушення функції печінки на фармакокінетику праміпексолу не досліджувався.

Синдром «неспокійних ніг».

Рекомендована початкова доза Міраксолу становить 0,125 мг один раз на добу за 2-3 години до сну. Пацієнтам, які потребують додаткового полегшення симптомів, дозу можна збільшувати кожні 4-7 днів до максимальної дози 0,75 мг на добу (як зазначено нижче у таблиці 2).

Таблиця 2

Схема збільшення дози Міраксолу	
Етап титрування	Разова добова вечірня доза (мг)
1	0,125
2*	0,25
3*	0,50
4*	0,75
* за потреби	

Через 3 місяці слід оцінити реакцію пацієнта на лікування і визначити необхідність продовження терапії. Якщо лікування переривається більше ніж на кілька днів, при його поновленні дозу слід титрувати по схемі, як зазначено вище (табл. 2).

Припинення лікування.

Оскільки добова доза для лікування синдрому «неспокійних ніг» не повинна перевищувати 0,75 мг, застосування Міраксолу можна припиняти без поступового зменшення дози. Як показали клінічні дослідження праміпексолу, після раптового припинення лікування у частини пацієнтів симптоми захворювання поновлювалися з посиленням їх тяжкості порівняно з початковим рівнем. Такий ефект спостерігався при застосуванні всіх доз.

Дозування при порушенні функції нирок.

Виведення праміпексолу залежить від функції нирок. Пацієнтам з кліренсом креатиніну понад 20 мл/хв добову дозу зменшувати не потрібно. Застосування праміпексолу пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, або пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю не вивчалось.

Дозування при порушенні функції печінки.

Пацієнтам із порушенням функції печінки зменшення дози не вважається необхідним, оскільки майже 90 % абсорбованого препарату виводиться нирками.

Діти.

Хвороба Паркінсона. Безпека та ефективність праміпексолу для дітей (віком до 18 років) не встановлені. Обґрунтування можливості застосування праміпексолу дітям при хворобі Паркінсона немає.

Синдром «неспокійних ніг». Застосування праміпексолу не рекомендується дітям (віком до 18 років) через недостатність даних з безпеки та ефективності.

Синдром Туретта. Праміпексол не слід застосовувати дітям (віком до 18 років) із синдромом Туретта через негативне співвідношення переваги/ризика для цього захворювання.

Передозування.

Клінічний досвід значного передозування відсутній.

Симптоми. Очікувані побічні ефекти, пов'язані з фармакодинамічним профілем допамінового агоніста, включають нудоту, блювання, гіперкінезію, галюцинації, збудження та артеріальну гіпотензію.

Лікування. Антидот при передозуванні допаміновим агоністом не встановлений. У випадку появи ознак збудження центральної нервової системи можуть бути призначені нейролептики. Пацієнти з передозуванням можуть потребувати загальних підтримуючих заходів разом із промиванням шлунка, застосуванням активованого вугілля, внутрішньовенним введенням рідини та контролем електрокардіограми.

Побічні реакції.

Хвороба Паркінсона.

У пацієнтів із хворобою Паркінсона при лікуванні праміпексолом найчастішими побічними реакціями були нудота, дискінезія, артеріальна гіпотензія, запаморочення, сонливість, безсоння, запор, галюцинації, головний біль та підвищена втомлюваність. Частота розвитку сонливості підвищувалася при застосуванні доз вище 1,5 мг на добу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Найчастішою побічною реакцією при прийомі у комбінації з леводопою була дискінезія. Артеріальна гіпотензія можлива на початку лікування, особливо при занадто швидкому титруванні доз праміпексолу.

Інфекції та інвазії.

- Пневмонія.

Ендокринні розлади.

- Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону¹.

Психічні порушення.

- Анормальні сновидіння/порушення сну, поведінкові симптоми розладів контролю над спонуканням та компульсивна поведінка, сплутаність свідомості, галюцинації, безсоння.
- Компульсивне переїдання¹, компульсивна купівля, марення, гіперфагія, гіперсексуальність, розлади лібідо, параноя, патологічний потяг до азартних ігор, занепокоєння/збудження, делірій.
- Манія.

Нервова система.

- Запаморочення, дискінезія, сонливість.
- Головний біль.
- Амнезія, гіперкінезія, раптове засинання, непритомність (синкопе).

Органи зору.

- Порушення зору, включаючи диплопію, нечіткість зору, зниження гостроти зору.

Серцево-судинна система.

- Артеріальна гіпотензія (в тому числі постуральна гіпотензія).
- Серцева недостатність¹.

Дихальна система, органи грудної клітки та середостіння.

- Задишка, гикавка.

Травна система.

- Нудота.
- Запор, блювання.

Шкіра та підшкірна клітковина.

- Реакції гіперчутливості, свербіж, висипання.

Загальні порушення.

- Підвищена втомлюваність, периферичні набряки, зменшення маси тіла, зниження апетиту.
- Збільшення маси тіла.

¹Ця побічна реакція спостерігалась у постмаркетинговий період. Встановлення точної частоти неможливе, оскільки побічна реакція не спостерігалась під час клінічних досліджень серед пацієнтів із хворобою Паркінсона, які лікувалися праміпексолом.

Синдром неспокійних ніг.

У пацієнтів із синдромом неспокійних ніг при лікуванні праміпексолом найчастішими побічними реакціями були нудота, головний біль, запаморочення та підвищена втомлюваність. Нудота і підвищена втомлюваність частіше спостерігалися у жінок.

Інфекції та інвазії.

- Пневмонія².

Ендокринні розлади.

- Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону².

Психічні розлади.

- Анормальні сновидіння/порушення сну, безсоння.
- Поведінкові симптоми розладів контролю над спонуканням та компульсивна поведінка, такі як компульсивне переїдання, компульсивна купівля, гіперсексуальність, патологічний потяг до азартних ігор², сплутаність свідомості, марення, галюцинації, гіперфагія², розлади лібідо, параноя², занепокоєння/збудження, манія, делірій.

Нервова система.

- Запаморочення, головний біль, сонливість.
- Амнезія², дискінезія, гіперкінезія², раптове засинання, непритомність (синкопе).

Органи зору.

- Порушення зору, включаючи диплопію, нечіткість зору, зниження гостроти зору.

Серцево-судинна система.

- Серцева недостатність², артеріальна гіпотензія (в тому числі постуральна гіпотензія).

Дихальна система, органи грудної клітки та середостіння.

- Задишка, гикавка.

Травна система.

- Нудота.
- Запор, блювання.

Шкіра та підшкірна клітковина.

- Реакції гіперчутливості, свербіж, висипання.

Загальні порушення.

- Підвищена втомлюваність.
- Периферичні набряки, зменшення маси тіла, зниження апетиту, збільшення маси тіла.

²Ця побічна реакція спостерігалась у постмаркетинговий період. Встановлення точної частоти неможливе, оскільки побічна реакція не спостерігалася в ході клінічних досліджень серед пацієнтів із синдромом неспокійних ніг, які лікувалися праміпексолом.

Сонливість.

Застосування праміпексолу часто пов'язане із сонливістю і нечасто із надмірною сонливістю у денний час та епізодами раптового засинання (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади лібідо.

Застосування праміпексолу нечасто може бути пов'язане з розладами лібідо (підвищення або зниження).

Розлади контролю над спонуканням.

При лікуванні агоністами допаміну, включаючи праміпексол, можуть спостерігатися симптоми розладу контролю над спонуканням, включаючи патологічний потяг до азартних ігор, посилення лібідо, гіперсексуальність, компульсивні розтрата або купівлі, переїдання та компульсивне вживання їжі (див. розділ «Особливості застосування»). *Серцева недостатність.*

У ході клінічних досліджень та в постмаркетинговий період у пацієнтів, які застосовували праміпексол, спостерігалася серцева недостатність. У ході фармакоепідеміологічного дослідження застосування праміпексолу було пов'язане з підвищенням ризику серцевої недостатності.

термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

МИРАКСОЛ

(MiraxOL)

Состав:

действующее вещество: прамипексола дигидрохлорида моногидрат;

1 таблетка содержит прамипексола дигидрохлорида моногидрата 0,25 мг или 1,0 мг, что соответствует прамипексолу 0,18 мг или 0,7 мг;

вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, маннит (Е 421), повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки по 0,25 мг: овальные таблетки белого цвета с оттиском «P9AL 0.18», узкой риской с одной стороны и широкой риской с другой стороны;

таблетки по 1,0 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с рисками с обеих сторон и оттиском «P9AL 0.7» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа. Допамиnergические средства. Агонисты допамина. **Код АТХ** N04B C05.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Прамипексол, активный компонент Мираксола, является допаминовым агонистом с высокой

селективностью и специфичностью к допаминовым рецепторам подтипа D₂ и имеет преимущественное сродство с D₃-рецепторами, он отмечается полной внутренней активностью.

Прамипексол облегчает паркинсонические двигательные нарушения путем стимуляции допаминовых рецепторов стриатума (полосатого тела). Исследования на животных продемонстрировали, что прамипексол подавляет синтез, высвобождение и оборот допамина. Прамипексол защищает допаминовые нейроны от дегенерации в ответ на ишемию или метамфетаминовую нейротоксичность.

Точный механизм действия прамипексола при лечении синдрома «беспокойных ног» не известен. Хотя патофизиология синдрома «беспокойных ног» в общем неизвестна, нейрофармакологические данные указывают на привлечение первичной допаминергической системы.

Исследования с использованием позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) указывают на возможность влияния незначительной дисфункции стриарной пресинаптической допаминергической системы на патогенез синдрома «беспокойных ног».

Исследования *in vitro* показали, что прамипексол защищает нейроны от нейротоксического воздействия леводопы.

На добровольцах наблюдали дозозависимое снижение уровня пролактина.

Фармакокинетика.

Прамипексол быстро и полностью всасывается после перорального применения. Абсолютная биодоступность составляет более 90 %.

Максимальные концентрации в плазме крови регистрируются между 1-м и 3-м часом. Скорость всасывания снижается на фоне приема пищи, но не общий уровень всасывания.

Прамипексолу присуща линейная кинетика и независимо от лекарственной формы относительно незначительные колебания плазменного уровня у разных пациентов.

У людей связывание прамипексола с белками плазмы крови является очень низким (< 20 %), а объем распределения – большим (400 л). Среди крыс наблюдали высокие концентрации препарата в мозговой ткани (примерно в 8 раз выше по сравнению с плазменными).

Прамипексол метаболизируется у людей только в незначительном количестве.

Выведение почками неизмененного прамипексола – важнейший путь элиминации и составляет около 80 %. Примерно 90 % дозы, меченой ¹⁴C, выводится почками, тогда как менее 2 % определяется в кале. Общий клиренс прамипексола составляет около 500 мл/мин, а почечный – приблизительно 400 мл/мин. Период полувыведения (T_{1/2}) – от 8 часов у молодых лиц до 12 часов у лиц пожилого возраста.

Клинические характеристики.

Показания.

- Лечение симптомов идиопатической болезни Паркинсона у взрослых, как монотерапия (без

леводопы) или в комбинации с леводопой на протяжении течения заболевания до поздних стадий, когда эффект леводопы снижается или становится неустойчивым и возникает колебание терапевтического эффекта (феномен «включения-выключения»).

· Симптоматическое лечение идиопатического синдрома «беспокойных ног» от умеренной до тяжелой степени у взрослых (дозы не выше 0,75 мг).

Противопоказания.

Гиперчувствительность к прамипексолу или к любому другому компоненту препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Связывание с белками плазмы крови.

Прамипексол связывается с белками плазмы крови в очень незначительной степени (< 20 %) и имеет низкую биотрансформацию. Поэтому взаимодействие с другим препаратом, который влияет на связывание белков плазмы или элиминацию путем биотрансформации, маловероятно.

Взаимодействие с *антихолинергическими средствами* не исследовали. Но, поскольку *антихолинергические средства* элиминируются преимущественно путем метаболизма в печени, потенциальное взаимодействие с прамипексолом маловероятно.

Фармакокинетического взаимодействия прамипексола с *селегелином* и *леводопой* нет.

Ингибиторы/конкуренты активного почечного пути выведения.

Циметидин уменьшает почечный клиренс прамипексола примерно на 34 %, вероятно путем подавления транспортной системы катионной ренальной канальцевой секреции.

Таким образом, препараты, которые ингибируют активную ренальную канальцевую секрецию или сами элиминируются путем активной ренальной канальцевой секреции (такие как *циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, хинин, хинидин, дилтиазем, ранитидин, триамтерен, верапамил, дигоксин, прокаинамид, триметоприм*), могут взаимодействовать с прамипексолом, что приводит к уменьшению клиренса прамипексола. В случае сопутствующего лечения такими препаратами необходимо обращать внимание на появление признаков допаминергической сверхстимуляции, а именно: дискинезии, возбуждения или галлюцинаций. При одновременном применении этих лекарственных средств с прамипексолом следует рассмотреть необходимость уменьшения дозы прамипексола.

Комбинация с леводопой.

При увеличении дозы прамипексола пациентам с болезнью Паркинсона рекомендуется уменьшение дозы леводопы, а дозы других противопаркинсонических средств оставляют неизменными.

Вследствие возможных аддитивных эффектов необходимо уделять особое внимание пациентам, которые принимают *другие седативные препараты* или употребляют *алкоголь* в комбинации с прамипексолом (см. разделы «Особенности применения», «Способность влиять на скорость

реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами» и «Побочные реакции»).

Антипсихотические лекарственные средства.

Следует избегать одновременного применения антипсихотических лекарственных средств (нейролептиков) с прамипексолом (см. раздел «Особенности применения»), если ожидаются антагонистические эффекты.

Особенности применения.

Пациентам с болезнью Паркинсона и с нарушением функции почек рекомендуется назначение таблеток Мираксола в сниженных дозах в соответствии с разделом «Способ применения и дозы».

Галлюцинации.

Галлюцинации и спутанность сознания – известные побочные эффекты лечения агонистами дофамина и леводопой. Пациентов и лиц, которые за ними ухаживают, необходимо проинформировать о возможности возникновения галлюцинаций (в большинстве случаев зрительных).

Дискинезия.

При комбинированной терапии с леводопой у пациентов с прогрессирующей болезнью Паркинсона в начале лечения в период титрования прамипексола может развиваться дискинезия. В таком случае дозу леводопы необходимо снизить.

Внезапное засыпание и сонливость.

Применение прамипексола связано с развитием сонливости и эпизодами внезапного засыпания, особенно у пациентов с болезнью Паркинсона. Были нечастые сообщения о внезапном засыпании во время повседневной деятельности, в некоторых случаях без осознания или предупреждающих признаков.

Пациентов и лиц, которые за ними ухаживают, следует проинформировать о возможности таких состояний и предупредить о необходимости соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или при работе с другими механизмами в течение лечения препаратом. Пациентам с сонливостью и/или эпизодами внезапного засыпания следует воздерживаться от управления автомобилем и работы с другой техникой. Кроме того, следует рассмотреть возможность снижения дозы или сокращения срока лечения/прекращения лечения этим препаратом.

Из-за возможных аддитивных эффектов пациентам следует предупредить о необходимости соблюдения осторожности при применении других успокоительных средств или алкоголя в комбинации с прамипексолом (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами» и «Побочные реакции»).

Расстройства контроля над побуждением и компульсивное поведение.

Состояние пациентов следует тщательно контролировать относительно развития симптомов расстройства контроля над побуждением. Пациенты и лица, которые за ними ухаживают, должны знать, что при лечении допаминергическими средствами, включая прамипексол, возможны симптомы расстройства контроля над побуждением и компульсивное поведение, в частности переедание и компульсивное употребление пищи, болезненное влечение к посещению магазинов, усиление либидо, гиперсексуальность, патологическое влечение к азартным играм, компульсивная растрата или покупка. При таких обстоятельствах необходимо рассмотреть возможность снижения дозы/постепенного прекращения приема препарата.

Мания и делирий.

Состояние пациентов следует тщательно контролировать относительно развития мании и делирия. Пациенты и лица, которые за ними ухаживают, должны знать, что у пациентов, которые получают прамипексол, могут возникать мания и делирий. При развитии таких симптомов необходимо рассмотреть возможность снижения дозы/постепенного прекращения приема препарата.

Тяжелая сердечно-сосудистая патология.

В случае тяжелой сердечно-сосудистой патологии необходимо особенно осторожно назначать препарат. Рекомендуется мониторинг артериального давления, особенно в начале лечения, с учетом общего риска постуральной гипотензии, связанной с допаминергической терапией.

Пациенты с психотическими расстройствами.

Лечение пациентов с психотическими расстройствами агонистами допамина, в т.ч. прамипексолом, возможно только в случае, если потенциальная польза от лечения превалирует над возможными рисками. Следует избегать совместного применения антипсихотических лекарственных средств (нейролептиков) и прамипексола.

Злокачественный нейролептический синдром.

Симптомы, напоминающие нейролептический злокачественный синдром, наблюдались после резкой отмены допаминергического лечения.

Офтальмологический мониторинг.

На фоне лечения препаратом рекомендуется офтальмологическое обследование через регулярные промежутки времени, особенно при возникновении проблем со зрением.

Аугментация.

Сообщения в литературе указывают на то, что лечение синдрома «беспокойных ног» допаминергическими средствами может вызвать аугментацию (усиление симптомов), что проявляется ухудшением состояния, более ранним появлением симптомов вечером (или даже днем), усилением симптомов и их распространением на верхние конечности.

В контролируемом исследовании прамипексола с участием пациентов с синдромом «беспокойных ног» на протяжении 26 недель анализ времени до аугментации по Каплану-Мейеру не продемонстрировал никакой существенной разницы между группами прамипексола и плацебо.

Риск развития меланомы.

Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что пациенты с болезнью Паркинсона имеют более высокий риск (в 2-6 раз выше) развития меланомы, чем в обычной популяции. Не установлено, был ли такой повышенный риск связан с болезнью Паркинсона или с применением лекарственных средств для лечения болезни Паркинсона.

В связи с вышеизложенными причинами пациентам и медицинским работникам в течение применения прамипексола или других дофаминергических агентов необходимо наблюдать за возможным появлением меланом.

Почечная недостаточность.

Прамипексол следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью, поскольку прамипексол выделяется почками.

Рабдомиолиз.

Единственный случай рабдомиолиза имел место у 49-летнего мужчины с прогрессирующей болезнью Паркинсона при лечении таблетками прамипексола. Пациент был госпитализирован с повышенным уровнем креатинфосфокиназы (СРК - 10,631 МЕ/л). Симптомы исчезли после прекращения лечения.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Влияние прамипексола на беременность и лактацию у человека не исследовался. Препарат может применяться в период беременности только в случае, если ожидаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода.

Экскреция прамипексола в грудное молоко у женщин не изучалась. Поскольку препарат подавляет секрецию пролактина, возможно уменьшение лактации. Вследствие этого кормление грудью на период лечения следует прекратить.

Исследований относительно влияния на фертильность человека не проводили.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Прамипексол может иметь значительное влияние на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. Возможно появление галлюцинаций или сонливости.

Пациентам с сонливостью и/или эпизодами внезапного приступа сонливости во время применения прамипексола следует воздерживаться от управления автотранспортом и от потенциально опасной деятельности, когда ухудшение внимания повышает риск серьезного повреждения или летального исхода.

Способ применения и дозы.

(Вся информация по дозированию касается формы прамипексола в виде прамипексола дигидрохлорида).

Таблетки необходимо принимать перорально, запивая водой, во время приема пищи или без нее. Суточную дозу следует назначать в 3 приема одинаковыми частями.

Болезнь Паркинсона.

Начальное лечение.

Дозу препарата необходимо увеличивать постепенно с начальной дозы 0,375 мг в сутки каждые 5-7 дней. В случаях, когда у пациентов не возникает непереносимости препарата, дозу необходимо титровать до достижения максимального терапевтического эффекта (см. табл. 1).

Таблица 1

Схема увеличения дозы Мираксола		
Неделя	Доза (мг)	Общая суточная доза (мг)
1-я	3 x 0,125	0,375
2-я	3 x 0,25	0,75
3-я	3 x 0,5	1,5

При необходимости дальнейшего увеличения дозы суточную дозу следует повышать на 0,75 мг еженедельно до максимальной, которая составляет 4,5 мг в сутки.

Следует отметить, что частота возникновения сонливости увеличивается при дозах выше 1,5 мг в сутки.

Поддерживающее лечение.

Индивидуальная доза колеблется в диапазоне от 0,375 мг/сутки до 4,5 мг/сутки. Обычно как в начальной, так и на поздней стадии заболевания препарат является эффективным, начиная с суточной дозы 1,5 мг. В дальнейшем дозу следует корректировать, исходя из клинического ответа и переносимости препарата.

В ходе клинических исследований прамипексола некоторые пациенты получали дозы менее 1,5 мг. При прогрессирующей болезни Паркинсона доза выше 1,5 мг в сутки может быть полезна пациентам, для которых планируется уменьшение дозы леводопы при комбинированной терапии с леводопой. Рекомендуется снижение дозы леводопы при увеличении дозы Мираксола и во время поддерживающей терапии, в зависимости от реакции пациента (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Прекращение лечения.

Внезапное прекращение допаминергической терапии может привести к развитию злокачественного нейролептического синдрома. Дозу прамипексола следует уменьшать на 0,75 мг в сутки до суточной дозы 0,75 мг. После этого дозу следует снижать до 0,375 мг в сутки (см. раздел «Особенности применения»).

Дозирование при нарушении функции почек.

Выведение прамипексола зависит от функции почек. Нижеследующая схема дозирования предлагается для начальной терапии.

- Пациенты с клиренсом креатинина более 50 мл/мин не нуждаются в уменьшении суточной дозы или частоты дозирования.
- Пациентам с клиренсом креатинина 20-50 мл/мин начальную суточную дозу Мираксола применять в 2 приема, начиная с 0,125 мг *дважды* в сутки (0,25 мг/сутки). Нельзя превышать максимальную суточную дозу прамипексола 2,25 мг.
- Пациентам с клиренсом креатинина ниже 20 мл/мин суточную дозу Мираксола применять в *один* прием, начиная с 0,125 мг/сутки. Нельзя превышать максимальную суточную дозу прамипексола 1,5 мг.

Если во время поддерживающей терапии функция почек ухудшается, суточную дозу Мираксола необходимо уменьшать на процент, пропорциональный снижению клиренса креатинина, то есть, если клиренс креатинина снижается на 30 %, суточную дозу Мираксола следует уменьшить на 30 %.

Дозирование при нарушении функции печени.

Для пациентов с нарушениями функции печени снижение дозы не считается необходимым, поскольку почти 90 % усвоенного препарата выводится почками. Потенциальное влияние нарушения функции печени на фармакокинетику прамипексола не исследовалось.

Синдром «беспокойных ног».

Рекомендуемая начальная доза Мираксола составляет 0,125 мг один раз в сутки за 2-3 часа до сна. Пациентам, которым требуется дополнительное облегчение симптомов, дозу можно увеличивать каждые 4-7 дней до максимальной дозы 0,75 мг в сутки (как указано ниже в таблице 2).

Таблица 2

Схема увеличения дозы Мираксола	
Этап титрования	Одноразовая суточная вечерняя доза (мг)
1	0,125
2*	0,25
3*	0,50
4*	0,75
* по необходимости	

Через 3 месяца следует оценить реакцию пациента на лечение и определить необходимость продолжения терапии. Если лечение прерывается более чем на несколько дней, при его возобновлении дозу следует титровать по схеме, как описано выше (табл. 2).

Прекращение лечения.

Поскольку суточная доза для лечения синдрома «беспокойных ног» не должна превышать

0,75 мг, применение Мираксола можно прекращать без постепенного уменьшения дозы. Как показали клинические исследования прамипексола, после внезапного прекращения лечения у части пациентов симптомы заболевания возобновлялись с усилением их тяжести по сравнению с исходным уровнем. Такой эффект наблюдался при применении всех доз.

Дозирование при нарушении функции почек.

Выведение прамипексола зависит от функции почек. Пациентам с клиренсом креатинина более 20 мл/мин суточную дозу уменьшать не нужно. Применение прамипексола пациентам, находящимся на гемодиализе, или пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не изучалось.

Дозирование при нарушении функции печени.

Пациентам с нарушением функции печени снижение дозы не считается необходимым, поскольку почти 90 % абсорбированного препарата выводится почками.

Дети.

Болезнь Паркинсона. Безопасность и эффективность прамипексола для детей (до 18 лет) не установлены. Обоснование возможности применения прамипексола детям при болезни Паркинсона нет.

Синдром «беспокойных ног». Применение прамипексола не рекомендуется детям (до 18 лет) из-за недостаточности данных по безопасности и эффективности.

Синдром Туретта. Прамипексол не следует применять детям (до 18 лет) с синдромом Туретта из-за негативного соотношения преимущества/риски для этого заболевания.

Передозировка.

Клинический опыт значительной передозировки отсутствует.

Симптомы. Ожидаемые побочные эффекты, связанные с фармакодинамическим профилем допаминового агониста, включают тошноту, рвоту, гиперкинезию, галлюцинации, возбуждение и артериальную гипотензию.

Лечение. Антидот при передозировке допаминовым агонистом не установлен. В случае появления признаков возбуждения центральной нервной системы могут быть назначены нейролептики. Пациенты с передозировкой могут нуждаться в общих поддерживающих мерах вместе с промыванием желудка, применением активированного угля, внутривенным введением жидкости и контролем электрокардиограммы.

Побочные реакции.

Болезнь Паркинсона.

У пациентов с болезнью Паркинсона при лечении прамипексолом наиболее частыми побочными реакциями были тошнота, дискинезия, артериальная гипотензия, головокружение, сонливость, бессонница, запор, галлюцинации, головная боль и повышенная утомляемость. Частота развития сонливости повышалась при применении доз, превышающих 1,5 мг в сутки (см. раздел «Способ применения и дозы»). Наиболее частой побочной реакцией при приеме в комбинации с леводопой была дискинезия. Артериальная гипотензия возможна в начале лечения, особенно при слишком быстром титровании доз прамипексола.

Инфекции и инвазии.

- Пневмония.

Эндокринные расстройства.

- Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона¹.

Психические нарушения.

- Анормальные сновидения/нарушение сна, поведенческие симптомы расстройств контроля над побуждением и компульсивное поведение, спутанность сознания, галлюцинации, бессонница.
- Компульсивное переедание¹, компульсивная покупка, бред, гиперфагия, гиперсексуальность, расстройства либидо, паранойя, патологическое влечение к азартным играм, беспокойство/возбуждение, делирий.
- Мания.

Нервная система.

- Головокружение, дискинезия, сонливость.
- Головная боль.
- Амнезия, гиперкинезия, внезапное засыпание, обмороки (синкопе).

Органы зрения.

- Нарушения зрения, включая диплопию, нечеткость зрения, снижение остроты зрения.

Сердечно-сосудистая система.

- Артериальная гипотензия (в том числе постуральная гипотензия).
- Сердечная недостаточность¹.

Дыхательная система, органы грудной клетки и средостения.

- Одышка, икота.

Пищеварительная система.

- Тошнота.
- Запор, рвота.

Кожа и подкожная клетчатка.

- Реакции гиперчувствительности, зуд, высыпания.

Общие нарушения.

- Повышенная утомляемость, периферические отеки, уменьшение массы тела, снижение аппетита.
- Увеличение массы тела.

¹Эта побочная реакция наблюдалась в постмаркетинговый период. Установление точной частоты невозможно, поскольку побочная реакция не наблюдалась во время клинических исследований среди пациентов с болезнью Паркинсона, которые лечились прамипексолом.

Синдром беспокойных ног.

У пациентов с синдромом беспокойных ног при лечении прамипексолом наиболее частыми побочными реакциями были тошнота, головная боль, головокружение и повышенная утомляемость. Тошнота и повышенная утомляемость чаще наблюдались у женщин.

Инфекции и инвазии.

- Пневмония².

Эндокринные расстройства.

- Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона².

Психические нарушения.

- Анормальные сновидения/нарушение сна, бессонница.
- Поведенческие симптомы расстройств контроля над побуждением и компульсивное поведение, такие как компульсивное переедание², компульсивная покупка, гиперсексуальность, патологическое влечение к азартным играм², спутанность сознания, бред, галлюцинации, гиперфагия², расстройства либидо, паранойя², беспокойство/возбуждение, мания, делирий.

Нервная система.

- Головокружение, головная боль, сонливость.
- Амнезия², дискинезия, гиперкинезия², внезапное засыпание, обмороки (синкопе).

Органы зрения.

- Нарушения зрения, включая диплопию, нечеткость зрения, снижение остроты зрения.

Сердечно-сосудистая система.

- Сердечная недостаточность², артериальная гипотензия (в том числе постуральная гипотензия).

Дыхательная система, органы грудной клетки и средостения.

- Одышка, икота.

Пищеварительная система.

- Тошнота.
- Запор, рвота.

Кожа и подкожная клетчатка.

- Реакции гиперчувствительности, зуд, высыпания.

Общие нарушения.

- Повышенная утомляемость.
- Периферические отеки, уменьшение массы тела, снижение аппетита, увеличение массы тела.

²Эта побочная реакция наблюдалась в постмаркетинговый период. Установление точной частоты невозможно, поскольку побочная реакция не наблюдалась в ходе клинических исследований среди пациентов с синдромом беспокойных ног, которые лечились прамипексолом.

Сонливость.

Применение прамипексола часто связано с сонливостью и нечасто с чрезмерной сонливостью в дневное время и эпизодами внезапного засыпания (см. раздел «Особенности применения»).

Расстройства либидо.

Применение прамипексола нечасто может быть связано с расстройствами либидо (повышение или снижение).

Расстройства контроля над побуждением.

При лечении агонистами допамина, включая прамипексол, могут наблюдаться симптомы расстройства контроля над побуждением, включая патологическое влечение к азартным играм, усиление либидо, гиперсексуальность, компульсивные растраты или покупки, переедание и компульсивное употребление еды (см. раздел «Особенности применения»).

Сердечная недостаточность.

В ходе клинических исследований и в постмаркетинговый период у пациентов, получавших прамипексол, наблюдалась сердечная недостаточность. В ходе фармакоэпидемиологического исследования применение прамипексола было связано с повышением риска сердечной недостаточности.

Срок годности.

2 года.

Условия хранения.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. по рецепту.

Производитель.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.