

Склад

діюча речовина: праміпексолу дигідрохлориду моногідрат;

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

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

Лікарська форма

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: 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.

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 (смуغастого 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.

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 тяжкого 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, малоймовірна.

Взаємодію з антихолінергічними засобами не досліджували. Але, оскільки антихолінергічні засоби елімінуються переважно шляхом метаболізму у печінці, потенційна взаємодія з праміпексолом малоймовірна. 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 каналцевої секреції. Таким чином, препарати, що інгібують активну ренальну каналцеву секрецію або самі елімінуються шляхом активної ренальної каналцевої 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 праміпексолем (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 праміпексолем (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. праміпексом, 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.

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.

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.

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 злоякісного нейролептичного 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.

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.

Аномальні 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.

Ця 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.

Аномальні 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.

Ця 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

ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

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

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).