

Состав

действующее вещество: прамипексол дигидрохлорид моногидрат;

1 таблетка содержит прамипексол дигидрохлорид моногидрата 1,0 мг, что соответствует прамипексолу 0,7 мг;

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

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с насечками с обеих сторон и оттиском «P9AL 0.7» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Допамиnergические средства. Агонисты допамина. Код АТХ N04B C05.

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 ^{14}C , 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.

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 селегилином 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 допаминовой 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 допамина 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 пациентов 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 допаминергических 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.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с 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.

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.

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 нейрорептического 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

ПАО «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).