

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

18.03.09.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glepark 0,088 mg tablets
Глепарк 0,088 mg таблетки

Glepark 0,18 mg tablets
Глепарк 0,18 mg таблетки

Glepark 0,35 mg tablets
Глепарк 0,35 mg таблетки

Glepark 0,7 mg tablets
Глепарк 0,7 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Glepark 0,088 mg таблетки съдържат 0,088 mg прамипексол (*pramipexole*) база (под формата на 0,125 mg прамипексолов дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*)).

Glepark 0,18 mg таблетки съдържат 0,18 mg прамипексол (*pramipexole*) база (под формата на 0,25 mg прамипексолов дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*)).

Glepark 0,35 mg таблетки съдържат 0,35 mg прамипексол (*pramipexole*) база (под формата на 0,5 mg прамипексолов дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*)).

Glepark 0,7 mg таблетки съдържат 0,7 mg прамипексол (*pramipexole*) база (под формата на 1,0 mg прамипексолов дихидрохлорид монохидрат (*pramipexole dihydrochloride monohydrate*)).

Внимание:

Дозите прамипексол, публикувани в литературата се отнасят за неговата сол.

Поради това дозите ще бъдат изразявани по-долу като прамипексол база и като прамипексол под формата на сол (в скоби).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка б.1.

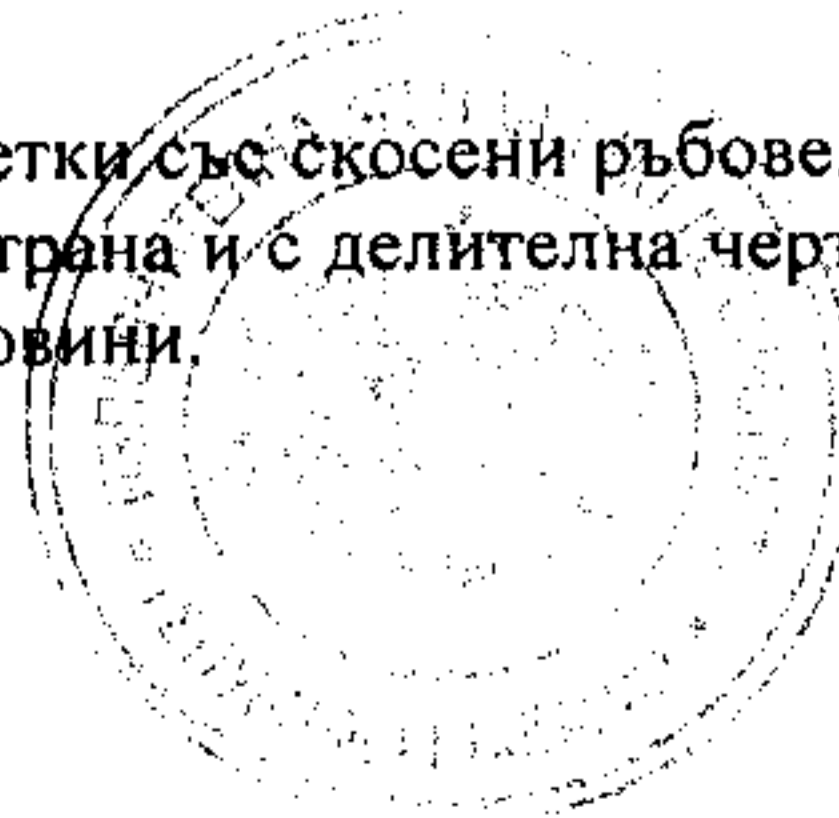
3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Glepark 0,088 mg: кръгли, бели, плоски таблетки със скосени ръбове, гравирани с „PX“ от едната страна и без обозначения от другата страна.

Glepark 0,18 mg: кръгли, бели, плоски необвити таблетки със скосени ръбове, гравирани с „PX“ и „1“ от всяка страна на делителната черта от едната страна и с делителна черта от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

Glepark 0,35 mg: кръгли, бели, плоски необвити таблетки със скосени ръбове, гравирани с „PX“ и „2“ от всяка страна на делителната черта от едната страна и с делителна черта от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.



Glerark 0,7 mg: кръгли, бели, плоски необвити таблетки със скосени ръбове, гравирани с „RX“ и „3“ от всяка страна на делителната черта от едната страна и с делителна черта от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Glerark е показан за лечение на признаците и симптомите на идиопатична болест на Паркинсон самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става непостоянен и се наблюдават флуктуации в терапевтичния ефект (флуктуации при изчерпване на дозата или „on off“ флуктуации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат перорално, като се поглъщат с вода и могат да се приемат със или без храна. Дневната доза се разпределя поравно на три отделни приема.

Начално лечение:

Дозите трябва постепенно да се повишават, като се започне с 0,264 mg база (0,375 mg сол) на ден, след което да се повишават на всеки 5-7 дни. Ако пациентите не получат непоносими нежелани лекарствени реакции, дозата трябва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

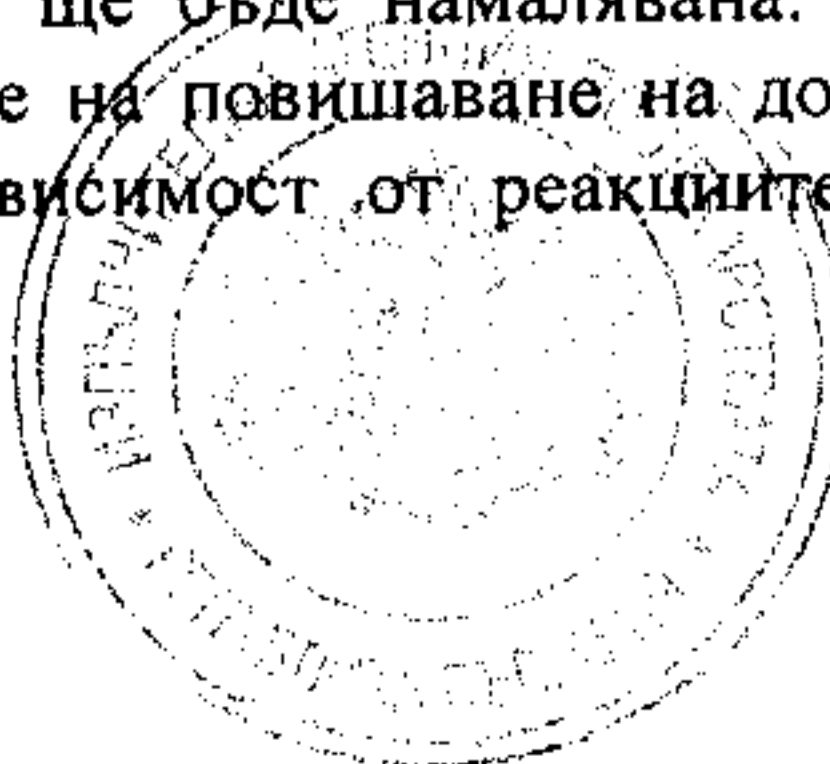
Схема на дозиране на прамипексол чрез повишаване на дозите				
Седмица	Доза (mg база)	Обща дневна доза (mg база)	Доза (mg сол)	Обща дневна доза (mg сол)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Ако се налага по-нататъшно повишаване на дозата, дневната доза трябва да се повишава с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,3 mg база (4,5 mg сол) на ден.

Трябва да се отбележи обаче, че случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,5 mg/ ден (вж. точка 4.8).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната доза трябва да бъде в рамките на 0,264 mg база (0,375 mg сол) до максимална доза 3,3 mg база (4,5 mg сол) на ден. По време на три основни проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е наблюдавано при дневна доза 1,1 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата трябва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и появата на нежелани реакции. В клинични изпитвания приблизително 5% от пациентите са получавали дози под 1,1 mg (1,5 mg сол). При напреднала болест на Паркинсон дози по-високи от 1,1 mg (1,5 mg сол) на ден може да са подходящи за болни, при които дозата на леводопа ще бъде намалявана. Препоръчва се дозировката на леводопа да се понижава както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с прамипексол, в зависимост от реакциите на отделните



пациенти.

Прекратяване на лечението:

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развиването на невролептичен малигнен синдром. По тази причина прамипексол трябва да бъде намаляван постепенно с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се понижи до 0,54 mg база (0,75 mg сол). След това дозата трябва да се понижава с по 0,264 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. точка 4.4).

Дозиране при пациенти с бъбречни увреждания:

Елиминирането на прамипексол зависи от бъбречната функция. За започване на лечението се препоръчва следната схема на дозиране:

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min не е необходимо понижаване на дневната доза.

При пациенти с креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min, началната дневна доза прамипексол трябва да се разпредели в два отделни приема, като се започне с 0,088 mg база (0,125 mg сол) два пъти на ден (0,176 mg база/0,25 mg сол дневно).

При пациенти с креатининов клирънс под 20 ml/min дневната доза прамипексол трябва да се прилага еднократно, като се започне с 0,088 mg база (0,125 mg сол) дневно.

Ако бъбречната функция се понижава по време на поддържащото лечение, дневната доза на прамипексол трябва да се намалява с толкова процента, с колкото се е понижил креатининовия клирънс, т.е. при намаляване на креатининовия клирънс с 30%, дневната доза на прамипексол се намалява с 30%. Дневната доза може да се раздели на два отделни приема при креатининов клирънс между 20 and 50 ml/min и да се приема еднократно при креатининов клирънс под 20 ml/min.

Дозиране при пациенти с чернодробни увреждания:

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като приблизително 90% от абсорбираното активно вещество се екскретира през бъбреците. Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на прамипексол обаче не е проучено.

Дозиране при деца и юноши:

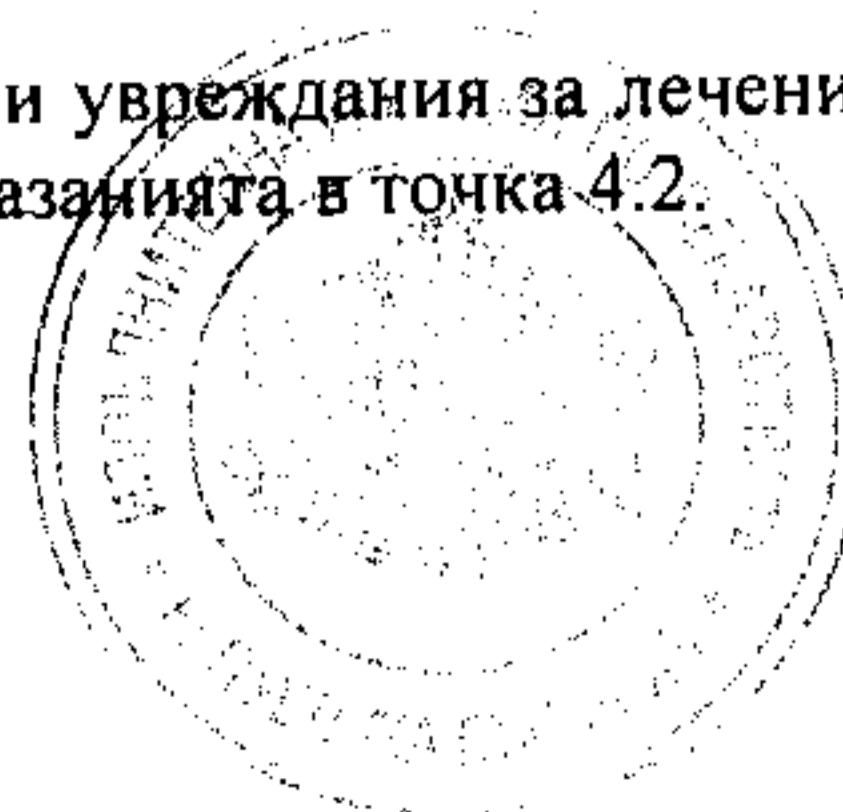
Не се препоръчва употребата на прамипексол при деца под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се предписва прамипексол на пациенти с бъбречни увреждания за лечение на болест на Паркинсон се препоръчва понижаване на дозата според указанията в точка 4.2.



Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни) (вж. точка 4.8).

При напреднала болест на Паркинсон, при комбинирано лечение с леводопа, е възможна появата на дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата прамипексол. При появата им трябва да се намали дозата на леводопа.

Прамипексол се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Паркинсон. В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня, понякога без пациентът да осъзнава това или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на лечение с прамипексол. Пациентите, при които се появява сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Освен това трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Поради възможни адитивни ефекти пациентите, които приемат други седативни лекарствени продукти или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи (вж. точка 4.7 и точка 4.8).

При пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително прамипексол за болест на Паркинсон, се съобщават патологична склонност към хазарт, повишено либидо и повишена сексуалност. По тази причина пациентите и обслужващите ги трябва да бъдат информирани за възможната поява на промени в поведението. Трябва да се обмисли намаляване/постепенно спиране на дозата.

Пациентите с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти само в случаите, когато очакваната полза е по-голяма от потенциалния риск.

Трябва да се избягва едновременното прилагане на антипсихотични лекарствени продукти и прамипексол (вж. точка 4.5).

Препоръчват се офталмологични прегледи на редовни интервали или при поява на аномалии в зрението.

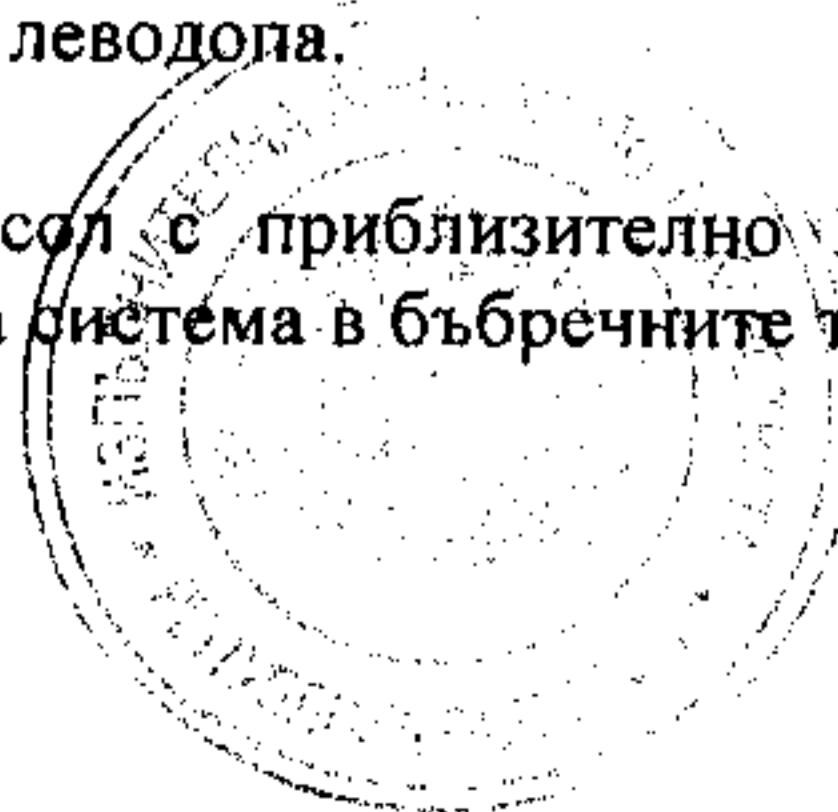
При тежко сърдечно-съдово заболяване лечението трябва да се прилага внимателно. Препоръчва се мониториране на кръвното налягане, особено при започване на лечението, поради риск от ортостатична хипотензия, свързана с допаминергичната терапия.

При внезапното спиране на допаминергична терапия са съобщени симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Прамипексол се свързва в много ниска степен с плазмените протеини (< 20%) и при хора претърпява малка степен на биотрансформация. Поради това не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти, повлияващи свързването с плазмените протеини или елиминирането чрез биотрансформация. Тъй като антихолинергичните препарати се елиминират главно посредством биотрансформация, възможността за взаимодействие с тях е ограничена, въпреки че не са проведени проучвания на взаимодействието с антихолинергични препарати. Няма фармакокинетично взаимодействие със сележилин и леводопа.

Циметидин понижава бъбречния клирънс на прамипексол с приблизително 34%, вероятно поради инхибиране на катионната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради



това лекарствени продукти, които са инхибитори на този активен път за елиминиране през бъбреците или които се елиминират посредством него, такива като циметидин и амантадин, могат да взаимодействат с прамипексол, в резултат на което може да се понижи клирънсът на единия или и на двата лекарствени продукта. При едновременно прилагане на тези лекарствени продукти с прамипексол трябва да се обмисли намаляване на дозата на прамипексол.

Когато прамипексол се дава в комбинация с леводопа се препоръчва намаляване на дозата на леводопа и запазване на дозата на другите антипаркинсонови лекарствени продукти, докато се повишава дозата на прамипексол.

Поради възможни адитивни ефекти пациентите, които приемат други седативни лекарствени средства или алкохол в комбинация с прамипексол, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи.

Трябва да се избягва едновременното прилагане на антипсихотични лекарствени средства и прамипексол (вж. точка 4.4), тъй като могат да се очакват антагонистични ефекти.

4.6 Бременност и кърмене

Ефектът при хора по време на бременност и кърмене не е проучен. Прамипексол не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (вж. точка 5.3). Прамипексол не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на фетуса.

Тъй като лечението с прамипексол инхибира секрецията на пролактин при хора, се очаква спиране на кърмата. Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на прамипексол в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с активното вещество радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата.

Поради липса на данни при хора, прамипексол не трябва да се прилага в периода на кърмене. В случай че употребата е наложителна, кърменето трябва да се преустанови.

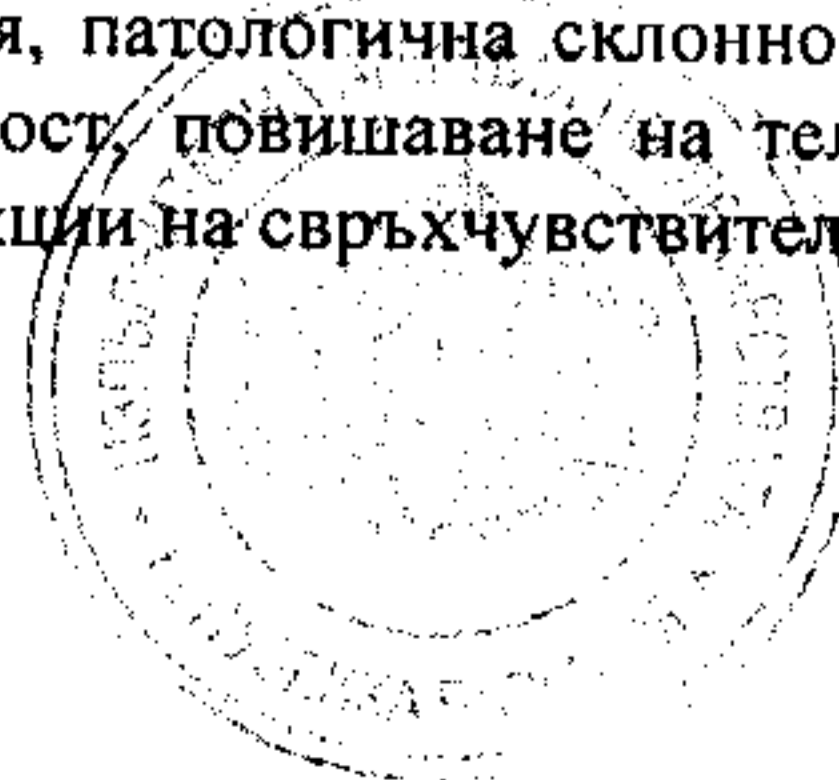
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Прамипексол може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е поява на сънливост и халюцинации.

Пациентите, лекувани с прамипексол, при които се наблюдава сънливост и/или внезапно заспиване, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не упражняват дейности, при които нарушената бдителност би изложила тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (например работа с машини) до изчезването на тези повтарящи се епизоди и сънливост (вж. също точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При употребата на прамипексол се очакват следните нежелани реакции: патологични сънища, объркване, запек, заблуди, замаяност, дискинезия, умора, халюцинации, главоболие, хиперкинезия, хипотензия, прекомерно ядене (склонност към преяждане, хиперфагия), безсъние, нарушения на либидото, гадене, периферен едем, параноя, патологична склонност към хазарт, хиперсексуалност и друго анормално поведение, сънливост, повишаване на телесното тегло, епизоди на внезапно заспиване, сърбеж, обрив и други реакции на свръхчувствителност.



Въз база на анализи на сборни плацебо контролирани проучвания, в които са участвали 1923 пациенти на прамипексол и 1354 пациента на плацебо, нежелани лекарствени реакции са съобщавани често и в двете групи. 63% от пациентите на прамипексол и 52% от пациентите на плацебо са съобщили поне една нежелана лекарствена реакция.

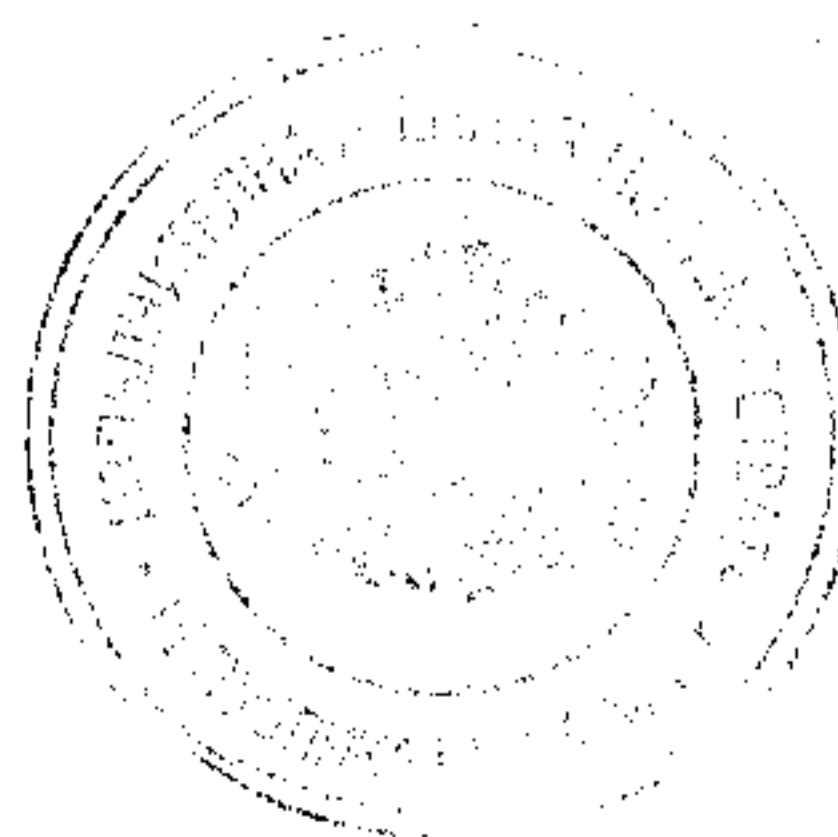
Таблица 1 показва честотата на нежелани лекарствени реакции от плацебо-контролирани клинични проучвания при болест на Паркинсон. Нежеланите лекарствени реакции, показани в тези таблица са събитията, които са се появили при 0,1% или повече от пациентите, лекувани с прамипексол и са били съобщавани значително по често при пациенти, приемащи прамипексол, в сравнение с плацебо или събития, които се смятат за клинично релевантни. Повечето от честите нежелани лекарствени реакции са леки до средно-тежки, като обикновено започват в началото на терапията и има тенденция да изчезват, дори когато терапията е продължена.

В рамките на системно-органните класове нежеланите лекарствени реакции са изброени според честотата (броя пациенти, при които се очаква да се прояви реакцията), като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 5\%$) при пациенти с болест на Паркинсон, по-често при лечение с прамипексол, в сравнение с плацебо, са гадене, дискинезия, хипотензия, замаяност, сънливост, безсъние, запек, халюцинации, главоболие и умора. Случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,5 mg/ ден (вж. точка 4.2). По-честа нежелана реакция при комбинация с леводопа е дискинезия. В началото на лечението може да се наблюдава поява на хипотензия, особено при бързо титриране на дозата прамипексол.

Таблица 1

Системно-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Изследвания	
Нечести	увеличаване на телесното тегло
Нарушения на нервната система	
Много чести	замаяност, дискинезия, сънливост
Чести	главоболие
Нечести	хиперкинезия, епизоди на внезапно заспиване
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	реакции на свръхчувствителност, сърбеж, обрив
Съдови нарушения	
Много чести	хипотензия



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести умора, периферен едем

Психични нарушения

Чести патологични сънища, объркване, халюцинации, безсъние

Нечести налудност, нарушено либидо, параноя

С неизвестна честота анормално поведение, хиперсексуалност, прекомерно ядене, патологична склонност към хазарт

При пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително с прамипексол, особено във високи дози, за болест на Паркинсон, се съобщава за прояви на патологична склонност към хазарт, повишено либидо и хиперсексуалност, които обикновено са обратими при намаляване на дозата или прекратяване на лечението. Вижте също точка 4.4.

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с тежки случаи на предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, съответстващи на фармакодинамичния профил на допаминов агонист, включващи гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, ажитация и хипотензия. Няма установен антидот при предозиране с допаминов агонист. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система може да се приложат невролептици. При предозиране може да са необходими общи поддържащи методи в комбинация с промивка на стомаха, интравенозни инфузии, прилагане на активен въглен и ЕКГ мониториране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: допаминови агонисти, АТС код: N04BC05

Прамипексол е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D2 допаминовите рецептори и по-специално има афинитет към техния подтип D3 и има пълна характерна активност.

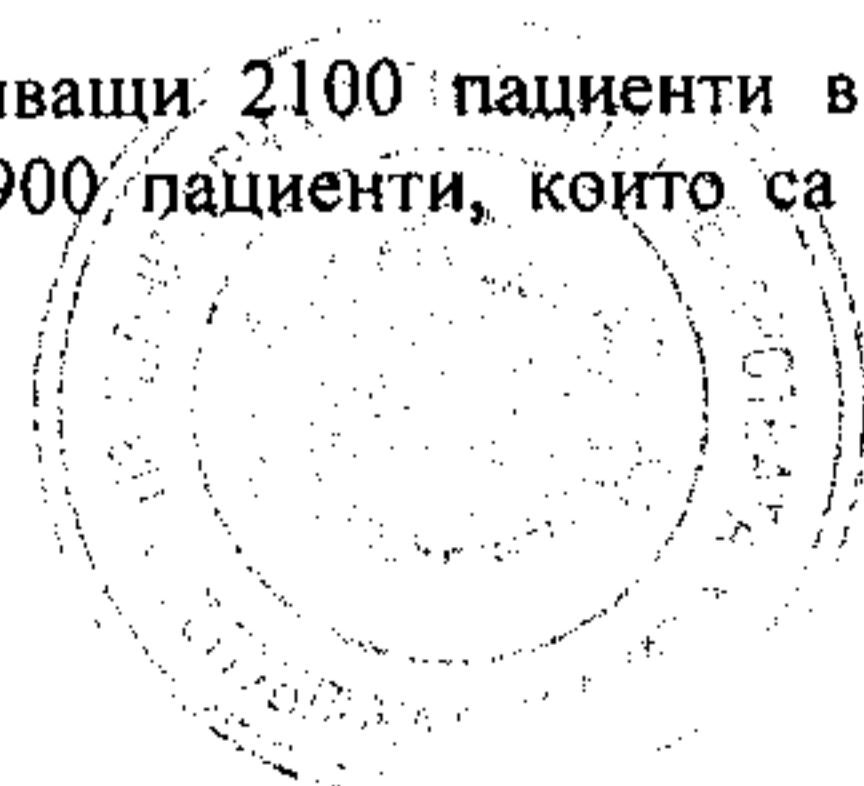
Прамипексол облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучвания при животни показват, че прамипексол инхибира синтеза, отделянето и метаболизма на допамин.

При доброволци е наблюдавано доза зависимо намаление на пролактин.

Клинични проучвания при болест на Паркинсон

Прамипексол намалява признаците и симптомите на идиопатичната болест на Паркинсон при пациенти.

Проведени са контролирани клинични проучвания, включващи 2100 пациенти в стадий на заболяване I-IV по Hoehn и Yahr. От тях приблизително 900 пациенти, които са били в по-



напреднали стадии на заболяването, са получавали съпътстващо лечение с леводопа и са страдали от двигателни усложнения.

При ранна и напреднала болест на Паркинсон ефикасността на прамипексол в контролираните клинични проучвания се е поддържала за период от около шест месеца. В отворени продължения на проучванията за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността. При едно контролирано двойно-сляпо клинично проучване с продължителност 2 години, началното лечение с прамипексол значително е отложило настъпването на двигателни усложнения и в сравнение с началното лечение с леводопа е редуцирало тяхната поява. Това отлагане на двигателните усложнения при прамипексол трябва да се балансира спрямо по-голямото подобрене на двигателната функция при леводопа (измерено чрез средната промяна в индекса на UPDR). Общата честота на халюцинации и сънливост по принцип е била по-висока във фазата на увеличаване на дозата при групата с прамипексол. Въпреки това, не е имало значителна разлика през поддържащата фаза. Тези данни трябва да се вземат предвид при започване на лечение с прамипексол при пациенти с болест на Паркинсон.

5.2 Фармакокинетични свойства

Прамипексол се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е повече от 90% и максимални плазмени концентрации се достигат между 1 и 3 часа. Приемът с храна не намалява степента на абсорбция на прамипексол, но понижава нейната скорост. Прамипексол показва линейна кинетика и малки различия в плазмените концентрации при отделните пациенти.

Свързването на прамипексол с протеините при хора е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (около 8 пъти по-високи от тези в плазмата).

Прамипексол се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

Основният път на елиминиране на непроменения прамипексол е бъбречната екскреция. Приблизително 90% от белязаната с ¹⁴C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2% се откриват във фекалиите. Общият клирънс на прамипексол е приблизително 500 ml/min, а бъбречният клирънс - приблизително 400 ml/min. Времето на полуживот (t_{1/2}) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при възрастни.

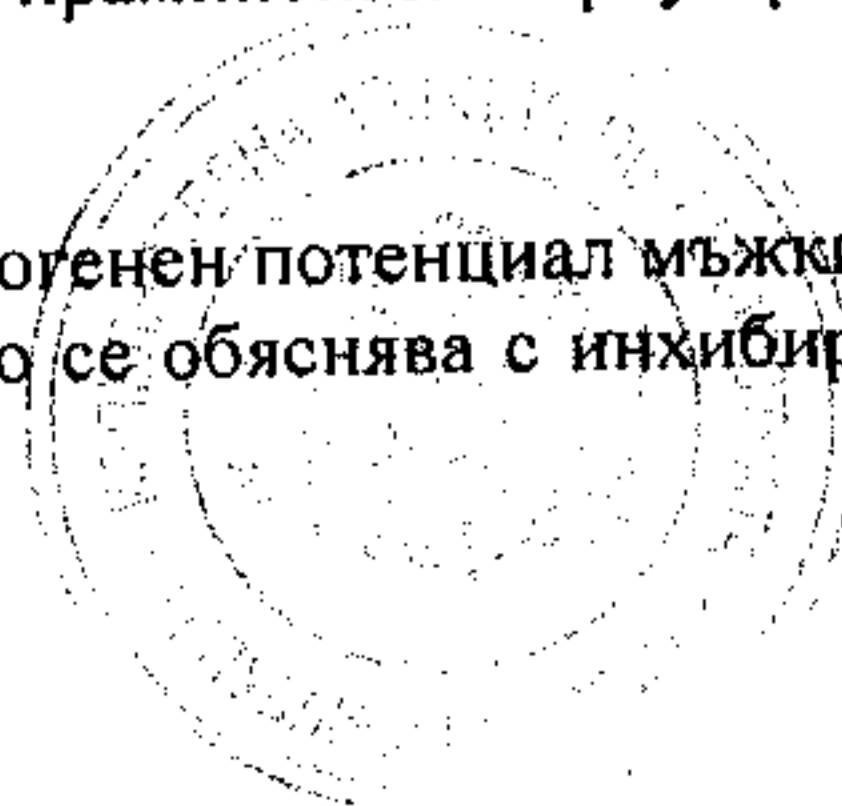
5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократни дози показват, че прамипексол влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система и вероятно се дължат на прекалено силен фармакодинамичен ефект на прамипексол.

При малки прасенца е наблюдавано понижаване на диастолното и систолно налягане и на сърдечната честота, а тенденция към хипотензия е отбелязана при маймуни.

Потенциалният ефект на прамипексол върху репродуктивната функция е проучен в изследвания на плъхове и зайци. Прамипексол не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри, нежеланите реакции на прамипексол върху бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени.

Прамипексол не е генотоксичен. В едно проучване за карциногенен потенциал мъжки плъхове са развили хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект



на прамипексол върху пролактина. Тези данни не са клинично релевантни за хора. Същото проучване показва, че при дози от 2 mg/kg (сол) и по-високи прамипексол се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Последната проява не е била наблюдавана при пигментирани плъхове и не е наблюдавана в 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки албиноси, както и при нито един от другите изследвани видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Царевично нишесте
Повидон К30 (E 1201)
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат (E470b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Алуминий/алуминиеви блистери

Размер на опаковката: 30 или 100 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

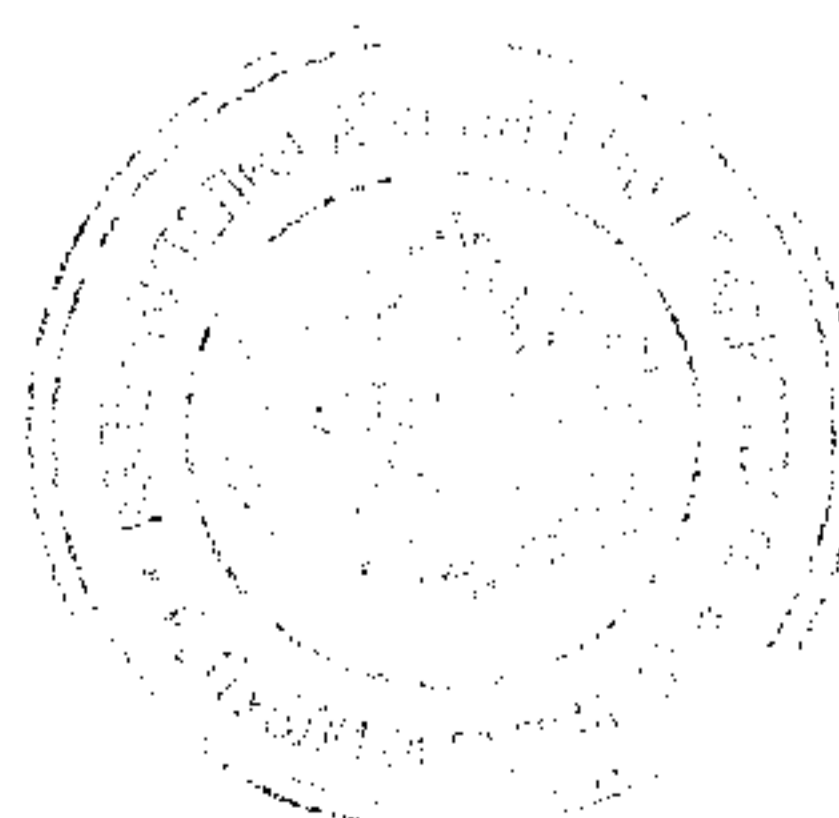
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medicamenta a.s.
Belohorska 36, Prague 6
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

