

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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 або 0,7 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Допамінергічні засоби. Агоністи допаміну.

Код АТС N04B C05.

Клінічні характеристики.

Показання.

- ☐ Ідіопатична хвороба Паркінсона (як монотерапія або у комбінації з леводопою).
- ☐ Симптоматичне лікування ідіопатичного синдрому «неспокійних ніг».

Протипоказання.

- ☐ Гіперчутливість до праміпексолу або до інших компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози.

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

Хвороба Паркінсона

Таблетки необхідно приймати перорально, запиваючи водою, під час прийому їжі чи без неї. Добова доза призначається у три прийоми однаковими частками.

Початкове лікування

Як наведено нижче, 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.

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 підвищують на 0,75 мг щотижня до максимальної, яка становить 4,5 мг на добу.

Слід зазначити, що сонливість збільшується при дозах вище 1,5 мна добу.

Підтримуюче лікування

Індивідуальна доза повинна знаходитися 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 коригують, виходячи з клінічної відповіді та переносимості препарату.

Не виключається, що у окремих пацієнтів дози вище ніж 1,5 мг на добу можуть дати додатковий позитивний терапевтичний ефект, особливо на пізній стадії захворювання, коли показане зменшення дози леводопи. Дозу леводопи рекомендується зменшувати як під час збільшення дози Міраксолу, так і під час підтримуючого лікування, залежно від реакцій, що спостерігаються у пацієнтів. Це необхідно для запобігання надмірній допамінергічній стимуляції.

Припинення лікування

Різде припинення допамінергічної терапії може призвести до розвитку злжякісного нейролептичного синдрому, тому лікування праміпексолонм слід припиняти поступово, протягом кількох діб.

Дозування при порушенні функції нирок

Виділення 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 початкова добова доза Міраксолу повинна призначатися у два прийоми, починаючи з 0,125 мг *двічі* на добу (0,25 мг/добу). Не можна перевищувати максимальну добову дозу 2,25 мг праміпексолу.
 - ☐ Пацієнтам із кліренсом креатиніну нижче 20 мл/хв добова доза Міраксолу призначається *один* прийом, починаючи з 0,125 мг/добу. Не можна перевищувати максимальну добову дозу 1,5 мг праміпексолу.
- Якщо під час підтримуючої терапії функція нирок знижується, добову дозу Міраксолу зменшують на відсоток, пропорційний зниженню кліренсу креатиніну, тобто, якщо кліренс креатиніну знижується на 30 %, добову дозу Міраксолу зменшують на 30 %.

Дозування при порушенні функції печінки

Пацієнтам із порушеннями функції печінки зменшення дози не є необхідним.

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):

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

Через 3 місяці лікування слід оцінити стан пацієнта і визначити необхідність продовження терапії. Якщо лікування припинене більше ніж на кілька днів, при його поновленні дозу титрують, як описано вище.

Припинення лікування

Застосування Міраксолу можна переривати без поступового зменшення дози, оскільки добова доза для лікування синдрому «неспокійних ніг» не повинна перевищувати 0,75 мг. Не слід виключати можливості «рикошетного ефекту» (погіршення симптомів після раптового припинення лікування).

Дозування при порушенні функції нирок

Виведення праміпексолу залежить від функції нирок. Пацієнтам із кліренсом креатиніну понад 20 мл/хв добову дозу зменшувати не треба. Застосування праміпексолу пацієнтами, що перебувають на гемодіалізі, або пацієнтами 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.

Дозування для дітей

Безпека та ефективність праміпексолу у дітей не встановлена.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, інформація про які наведена нижче, класифіковані за органами і системами та частотою їх виникнення: дуже часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$ та $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$ та $< 1\%$); рідко ($\geq 0,01\%$ та $< 0,1\%$); дуже рідко ($< 0,01\%$).

Інфекції та інвазії.

Нечасто: пневмонія.

Психічні порушення.

Часто: аномальні сновидіння, сплутаність свідомості, галюцинації, безсоння.

Нечасто: підвищення апетиту, патологічна поведінка (рефлекторні симптоми розладу контролю над спонуканням та компульсивна поведінка), зокрема компульсивне переїдання, гіперфагія, гіперсексуальність, патологічний потяг до азартних ігор, до покупок, зменшення/збільшення лібідо, параноя, марення, збудження.

Нервова система.

Дуже часто: запаморочення, дискінезія, сонливість.

Часто: головний біль.

Нечасто: амнезія, гіперкінезія, раптове засинання, непритомність (синкопе).

Органи зору.

Часто: порушення зору, включаючи диплопію, неясність зору, зниження гостроти зору.

Серцево-судинна система.

Часто: артеріальна гіпотензія (в тому числі постуральна гіпотензія).

Дихальна система.

Нечасто: задишка, гикавка.

Травна система.

Дуже часто: нудота.

Часто: запор, блювання.

Шкіра та підшкірні тканини.

Нечасто: реакції гіперчутливості, в тому числі свербіж, висипання.

Загальні порушення.

Часто: підвищена втомлюваність, периферичні набряки, зменшення маси тіла, включаючи зниження апетиту.

Нечасто: збільшення маси тіла.

Передозування.

Симптоми. Клінічний досвід значного передозування відсутній. 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. Лікування пацієнтів з передозуванням може потребувати загальних підтримуючих заходів разом із промиванням шлунка, внутрішньовенним введенням рідини та контролем електрокардіограми.

Користь гемодіалізу не доведена.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат може застосовуватися в 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, може мати місце зменшення лактації. Внаслідок цього годування груддю на період лікування слід припинити.

Діти.

Препарат протипоказаний дітям.

Особливості застосування.

Призначення таблеток Міраксолу пацієнтам з порушенням функції нирок у знижених дозах пропонується відповідно до розділу «Спосіб застосування та дози».

Галюцинації

Галюцинації і сплутаність свідомості – відомі побічні ефекти лікування агоністами допаміну і леводопой. 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 хворобою Паркінсона на початку лікування в період титрування може виникнути дискінезія. В цьому випадку дозу леводопи необхідно знизити.

Раптове настання сну і сонливість

Були рідкісні повідомлення про раптове настання сну під час повсякденної діяльності, в деяких випадках без усвідомлення або попереджувальних знаків, особливо у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Пацієнтів та осіб, які за ними доглядають, слід попередити про потенційний седативний ефект, пов'язаний із застосуванням Міраксолу, включаючи сонливість та можливість засинання при виконанні *будь-якої діяльності* впродовж дня. Слід порадити пацієнтам, щоб у разі появи/збільшення кількості епізодів сонливості або засинання під час виконання звичайної щоденної діяльності (наприклад, під час розмови, споживання їжі тощо) вони не керували автотранспортом або не брали участі у потенційно небезпечній діяльності протягом лікування та звернулися до свого лікаря.

Через можливі побічні ефекти пацієнтів слід попередити про обережність при застосуванні інших заспокійливих засобів або алкоголю в комбінації з праміпексолом.

Розлади контролю над спонуканням та компульсивна поведінка

Пацієнти та особи, які за ними доглядають, мають знати, що при лікуванні допамінергічними засобами можливі розлади поведінки (рефлекторні симптоми розладу контролю над спонуканням та компульсивна поведінка), зокрема переїдання, хворобливий потяг до відвідування магазинів, гіперсексуальність, патологічний потяг до азартних ігор. За таких обставин необхідно розглянути можливість зменшення дози чи переривання прийому препарату.

Пацієнти з психотичними розладами

Застосування агоністів допаміну, в тому числі праміпексолу, пацієнтами з психотичними розладами можливе тільки, якщо потенційна користь переважає можливі ризики. Сумісного застосування антипсихотичних лікарських засобів (нейролептиків) з праміпексолом слід уникати.

Офтальмологічний моніторинг

На тлі лікування препаратом рекомендується контроль функції органів зору через регулярні проміжки часу, особливо при виникненні проблем із зором.

Тяжка серцево-судинна патологія

У випадку тяжкої серцево-судинної патології необхідно особливо обережне призначення препарату. Рекомендується моніторинг артеріального тиску, особливо на початку лікування, з урахуванням загального ризику постуральної гіпотензії, пов'язаної з допамінергічною терапією.

Злоякісний нейролептичний синдром

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

Аугментація при «синдромі неспокійних ніг»

Повідомлення у літературі вказують на те, що лікування синдрому «неспокійних ніг» за допомогою допамінергічних засобів може призвести до погіршення стану, що стосується більш ранньої появи симптомів увечері (або навіть удень), посилення симптомів і їхнє поширення із залученням верхніх кінцівок. Аналіз часу до аугментації за Капланом-Мейєром не продемонстрував жодної суттєвої різниці між групами праміпексолу та плацебо в контрольованому дослідженні праміпексолу за участю пацієнтів із синдромом «неспокійних ніг» впродовж 26 тижнів.

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 групі пацієнтів. Не встановлено, чи був такий підвищений ризик пов'язаний з хворобою Паркінсона або із застосуванням лікарських засобів для лікування хвороби Паркінсона.

У зв'язку з вищенаведеним, слід рекомендувати пацієнтам та медичним працівникам необхідне онкологічне обстеження під час застосування праміпексолу або інших допамінергічних засобів.

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

Доки не буде з'ясована індивідуальна реакція пацієнта на препарат, слід утримуватись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, враховуючи, що під час лікування праміпексолом можуть спостерігатися порушення зору, запаморочення, галюцинації, сонливість, раптове засинання під час виконання звичайної щоденної діяльності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Зв'язування з білками плазми крові

Праміпексол у людей 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.

Взаємодія з *антихолінергічними засобами* та *амантадином* не досліджена. Оскільки *антихолінергічні засоби* елімінуються переважно шляхом біотрансформації, фармакокінетична взаємодія з праміпексолом мало ймовірна. *Селегелін* і *леводопа* не впливають на фармакокінетику праміпексолу.

Інгібітори/конкуренти активного ниркового шляху виведення

Препарати, що інгібують активну ренальну канальцеву секрецію лужних (катионних) лікарських засобів або самі елімінуються шляхом активної ренальної канальцевої секреції (такі як *аметидин*, *амантадин*, *мексилетин*, *зидовудин*, *цисплатин*, *хінін*, *прокаїнамід*), можуть взаємодіяти з праміпексолом, результатом чого є зменшення кліренсу праміпексолу. У разі супутнього лікування такими групами лікарських засобів необхідно звертати увагу на появу ознак допамінової надстимуляції, а саме: дискінезії, збудження чи галюцинації. У таких випадках необхідно зменшити дозу препарату.

Комбінація з леводопою

Загальний ступінь всмоктування чи виведення леводопи не змінюється на тлі застосування праміпексолу. При збільшенні дози праміпексолу пацієнтам із хворобою Паркінсона рекомендується зменшення дози леводопи, а дози інших протипаркінсонічних засобів залишають незмінними.

Внаслідок можливих адитивних ефектів необхідно особливу увагу приділяти пацієнтам, які приймають *інші седативні препарати* чи вживають *алкоголь* у комбінації з праміпексолом.

Слід уникати одночасного застосування з праміпексолом *нейролептиків*.

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 D₂-рецепторами, він відзначається повною внутрішньою активністю.

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

Точний механізм дії праміпексолу при лікуванні синдрому «непокоїних ніг» не відомий. Хоча патофізіологія синдрому «непокоїних 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 «непокоїних 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 тлі 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.

Фармацевтичні характеристики.

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.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

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» (фасування із форми *in bulk*) фірм-виробників Сінтон БВ, Нідерланди/Сінтон Хіспанія С.Л., Іспанія).

Місцезнаходження.

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