# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Проноран 50 mg таблетки с удължено освобождаване

Pronoran 50 mg prolonged-release tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една обвита таблетка с удължено освобождаване съдържа 50 mg пирибедил *(piribedil).*

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка с удължено освобождаване.

Червени, кръгли таблетки с лещовидна форма.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Лечение на Паркинсонова болест:

* като монотерапия
* или в комбинация с L-dopa терапия от самото начало на лечението или приложен допълнително.

Проноран е показан при възрастни.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Лечение на Паркинсонова болест:

* като монотерапия: от 150 mg до 250 mg, т.е. от 3 до 5 таблетки дневно, разпределени в 3 приема на ден.
* като допълнение към лечение с L-dopa: 150 mg съответстващи на 3 таблетки дневно, разпределени в 3 приема на ден.

Посочените дозировки трябва да бъдат достигнати постепенно чрез стъпаловидно покачване на дозата с 1 таблетка (50 mg) на всеки две седмици.

*Прекратяване на лечението*

Внезапното спиране на допаминергиците излага на риск от малигнен невролептичен синдром. За да се избегне този риск, дозата на пирибедил трябва да се намалява постепенно, до пълното прекратяване на лечението.

*Нарушения в контрола на импулсните прояви*

За да се избегне риска от нарушения в контрола на импулсните прояви, се препоръчва предписване на най-ниската ефективна доза. Ако се появят такива симптоми, трябва обмисли намаляване на дозата/постепенно прекратяване (вж.точка 4.4)

*Пациенти с чернодробни и/или бъбречни нарушения*

Проноран не е проучван в тази пациентска група. Изисква се внимание, когато се лекуват пациенти с чернодробни и/или бъбречни нарушения.

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Проноран при деца на възраст под 18 години не е установена. Няма налични данни. Съответно няма приложение на пирибедил в педиатричната популация за това показание.

### Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетките трябва да бъдат поглъщани с половин чаша вода, без да се дъвчат, след хранене.Таблетките не трябва да се делят.

## 4.3. Противопоказания

Това лекарство е противопоказано в следните случаи:

* свръхчувствителност към пирибедил или към някое от помощните вещества,
* сърдечно-съдов шок,
* остра фаза на миокарден инфаркт,
* в комбинация с невролептици (с изключение на клозапин) (вж.точка 4.5).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Епизоди на внезапно заспиване

Пирибедил се свързва със сънливост и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с Паркинсонова болест. Има много редки съобщения за внезапно заспиване по време на обичайни дейности, в някои случаи без предусещане или предупредителни признаци за това. Пациентите трябва да бъдат информирани за горното и посъветвани да бъдат предпазливи по време на шофиране или работа с машини по време на лечение с пирибедил. Пациенти, които вече са имали сънливост и/или епизод на внезапно заспиване, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Нещо повече, може да се обсъди понижаване на дозата или дори спиране на лечението.

Ортостатична хипотония

Допаминовите агонисти са известни с нарушаване на системното регулиране на кръвното налягане, което се изразява в постурална ортостатична хипотония.

Препоръчва се наблюдаване на кръвното налягане, особено в началото на лечението, поради общия риск от ортостатична хипотония, свързана с допаминергичната терапия.

Като се има предвид възрастта на населението, лекувано с пирибедил, рискът от падане, дали поради внезапно заспиване, хипотония или състояние на обърканост, трябва да се има в предвид.

Нарушения в контрола на импулсните прояви

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитието на нарушения в импулсните прояви. Пациентите и грижещите се за тях трябва да бъдат предупредени, че при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително с Проноран, могат да се появят поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсните прояви, включващи патологично влечение към хазарта, повишено либидо, повишена сексуалност, натрапчиво желание за харчене на пари или пазаруване, обилно хранене и натрапчиво желание за храна. Трябва да се обсъди намаляване на дозата/временно прекъсване ако се развият такива симптоми.

Анормално поведение

Съобщавано е анормално поведение, което може да се асоциира с прояви, включващи халюцинации, объркване, превъзбуда, агресия.

Трябва да се обсъди намаляване на дозата/временно прекъсване ако се развият такива симптоми.

Психотични разстройства

Допаминергичните агонисти могат да предизвикат или да влошат психотични разстройства като заблуда, делириум и халюцинации (вж.точка 4.5).

Трябва да се обсъди намаляване на дозата/временно прекъсване, ако се развият такива симптоми.

Дискинезия

В напреднал стадий на Паркинсонова болест, в комбинация с леводопа, може да се появи дискинезия по време на първоначалното титриране на пирибедил. Ако това се появи, дозата на пирибедил трябва да се намали.

Малигнен невролептичен синдром

Симптоми, предполагащи малигнен невролептичен синдром са били съобщени при рязко прекратяване на допаминергичното лечение (вж.точка 4.2).

Периферен едем

При употребата на допаминови агонисти е наблюдаван периферен едем. Това трябва също да се има предвид, когато се предписва пирибидил.

Помощни вещества:

Поради наличие на захароза, пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозна или галактозна малабсорбция или дефицит на захараза-изомалтаза, не трябва да приемат това лекарство.

Лекарственият продукт съдържа кохинил червено (Е124), който може да предизвика алергични реакции.

Ниво на натрия:

Проноран съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) за една таблетка, което по същество означава, че не съдържа натрий.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

*Противопоказани комбинации:*

+ Комбинации с невролептици (с изключение на клозапин) са противопоказани поради реципрочен антагонизъм между допаминергични антипаркинсонови средства и невролептици (вж.точка 4.3).

1. Пациенти с екстрапирамиден синдром, предизвикан от невролептици, следва да бъдат лекувани с антихолинергичен лекарствен продукт, а не с допаминергичен аигипаркинсонов лекарствен продукт (допаминовите рецептори са блокирани от невролептиците).

2. Допаминергичните агонисти може да индуцират или агравират психотични разстройства (вж.точка 4.4). Ако се налага невролептично лечение при пациенти с Паркинсонова болест, лекувани с допаминергични агонисти, последните трябва да бъдат намалени постепенно до пълното им спиране (внезапното спиране на допаминергични средства подлага на риск от “малигнен невролептичен синдром”).

3. По отношение на невролептичните антиеметици: трябва да бъде използван

антиеметик без екстрапирамидно действие.

+ Комбинацията с тетрабеназин не се препоръчва, тъй като има реципрочен антагонизъм между допаминергични антипаркинсонови средства и тетрабеназинът.

+ Комбинацията на пирибедил с алкохол не се препоръчва.

+ Необходимо е повишено внимание, когато се предписва пирибедил е други седативни лекарства.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### **Фертилитет:**

Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие.

### **Бременност:**

Демонстрирано е, че пирибедил преминава плацентарната бариера при бременни мишки и прониква във феталните органи.

Поради отсъствието на съответни данни, употребата на този лекарствен продукт не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

### **Кърмене:**

Поради отсъствието на съответни данни, употребата на този лекарствен продукт не се препоръчва по време на кърмене.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, лекувани с пирибедил и получаващи оплаквания от сънливост и/или внезапни епизоди на заспиване, трябва да бъдат информирани да се въздържат от шофиране или от участие в дейности, при които нарушената будност би могла да подложи самите тях или други лица на риск от сериозно нараняване или смърт (напр. работа с машини) до спиране на рецидивите на такива епизоди и на сънливостта (вижте също т. 4.4).

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

По време на лечението с пирибедил са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции, подредени според следната честота: много чести (≥1/10); чести (≥1/100, <1/10); нечести (≥1/1 000, <1/100); редки (≥1/10 000, <1/1 000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: леки стомашно-чревни нарушения (гадене, повръщане, флатуленция), които могат и да изчезнат, особено при корекция на индивидуалната доза. Стомашно-чревните оплаквания могат да бъдат намалени значително чрез стъпаловидно покачване на дозата (с 50 mg на всеки две седмици).

Психични нарушения:

Чести: наблюдавани са психични нарушения като объркване, превъзбуда, халюцинации (зрителни, слухови, смесени), които изчезват при спиране на лечението.

С неизвестна честота: агресия, психотични нарушения (заблуда, делириум).

Нарушения на нервната система:

Чести: наблюдавано е замайване, което изчезва при спиране на лечението.Пирибедил е свързан със сънливост и много рядко с прекомерна сънливост през деня и внезапни епизоди на заспиване (вж. точка 4.4).

С неизвестна честота: дискинезия.

Сърдечно-съдови нарушения:

Нечести: хипотония, ортостатична хипотония със синкопи или отпадналост, или нестабилно кръвно налягане.

Нарушения в контрола на импулсните прояви

Патологично влечение към хазарта, повишено либидо, повишена сексуалност, натрапчиво желание за харчене на пари или пазаруване, обилно хранене и натрапчиво желание за храна *могат* да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти (вж. точка 4.4).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота: наблюдаван е периферен едем при употребата на допаминови агонисти.

**Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в:

**България**

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

Ул.„Дамян Груев“ № 8

1303, гр. София

Тел.:+359 2 8903 417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

**Симптоми**

Предвид еметичния ефект на пирибедил в много високи дози, предозиране с таблетната лекарствена форма е малко вероятно.

**Лечение**

Все пак, при случайно поглъщане на дози, многократно надхвърлящи терапевтичната доза, следните прояви и симптоми могат да се наблюдават:

Проявите на предозиране са:

* нестабилно кръвно налягане (артериална хипертония или хипотония);
* храносмилателни симптоми (гадене, повръщане).

Тези симптоми изчезват след спиране на приложението и със симптоматично лечение.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

АНТИПАРКИНСОНОВО СРЕДСТВО, ДОПАМИНОВ АГОНИСТ, ATC: N04 ВС 08

Механизъм на действие

Активното вещество пирибедил е допаминергичен агонист. То преминава през кръвно- мозъчната бариера и се свързва с мозъчните допаминови рецептори със силен и специфичен афинитет към подтип D2 и D3.

Този негов профил причислява пирибедил към средствата за лечение на ранна и напреднала фаза на Паркинсонова болест с действие върху всички главни двигателни симптоми. Добавен към други допаминови агонисти, пирибедил действа и като антагонист на двата главни алфаз- адренергични рецептора, намиращи се в централната нервна система (α2A и а 2C). Синергичното действие на α2-антагонистичните и допамин-агонистичните свойства на пирибедил е демонстрирано при различни животински модели на Паркинсонова болест: хроничното приложение на пирибедил е предизвикало по-слаба дискинезия от L-Dopa при сходна ефикасност по отношение на обратното развитие на паркинсоновия акинетичен дефицит.

Фармакодинамични ефекти

При човека клиничните фармакодинамични проучвания показват стимулация на “допаминергичната” кортикална електрогенеза в будно състояние и по време на сън, както и клинично действие върху различни функции, контролирани от допамин; това действие е

демонстрирано с помощта на поведенчески и психометрични скали. Доказано е, че пирибедил

подобрява вниманието и бдителността във връзка с интелектуални задачи при здрави доброволци.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Проноранкато монотерапия или в комбинация с L-Dopa при лечение на Паркинсонова болест е проучена в 3 двойно-слепи рандомизирани проучвания (2 спрямо плацебо и едно спрямо бромокриптин). Тези изпитания са обхванали общо 1103 пациенти в стадий 1 до 3 по Hoehn и Jahr, 543 от тези пациенти са получавали Проноран.

Проноран от 150 до 300 mg/ден се е оказал ефективен по отношение на всички двигателни симптоми - подобрение с 30% на оценката по UPDRS III за срок от минимум 7 месеца при монотерапия и 12 месеца при комбинация с L-Dopa. Подобрението по (скалата) UPDRS II (Activities of Daily Living) е било от същата величина.

Що се отнася до монотерапията, статистически значимо по-малък процент пациенти лекувани с пирибедил (16,6%), отколкото плацебо-третирани пациенти (40,2%), са се нуждаели от допълнително лечение с L-Dopa.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

*Резорбция*

Пирибедил се абсорбира бързо и почти напълно от гастроинтестиналния тракт при човека и има голям обем на разпределение.

Максимална плазмена концентрация се достига 3-6 часа след перорално приложение на пирибедил таблетки с удължено освобождаване.

*Разпределение*

При човека пирибедил се свързва умерено с плазмените белтъци (несвързана фракция 0,2-0,3). Затова, рискът от лекарствено взаимодействие вследствие белтъчно свързване е нисък.

*Биотрансформация и елиминиране*

Плазмената елиминация е бифазна, състояща се от начална фаза и втора по-бавна фаза, което води до поддържане на 24-часова равновесна плазмена концентрация на пирибедил.

Комбиниран анализ от няколко проучвания с интравенозно приложение е показал средна стойност на t1/2 часа, независимо от приложената доза.

Пирибедил се метаболизира екстензивно в черния дроб и се елиминира главно в урината: 75% от абсорбирания пирибедил се екскретира през бъбреците главно под формата на метаболити.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсикологични проучвания с многократни дози при няколко биологични вида, използващи перорален, интравенозен, интрамускулен и интраперитонеален път на приложение са показали, че системната токсичност е свързана главно със симптоматика от страна на UHC (хипоактивност, емезис, конвулсии). Изпитанията за хронична токсичност при маймуни са показали липса на функционални или морфологични промени.

Предклиничнн ефекти са били наблюдавани само при експозиции, преценени като достатъчно превишаващи максималната експозиция при човека, което показва малка значимост по отношение на клиничното приложение.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Sender

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Франция

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060730

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

Дата на първо разрешаване: 13/12/2006

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 10/05/2012

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА