

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Проноран, 50 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пирибедил.

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая оболочкой, содержит 50 мг пирибедила.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза, краситель пунцовый [Понсо 4R] (E124), натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, красного цвета. Допускается незначительная неоднородность окрашивания, степени глянцевого блеска и наличие незначительных вкраплений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Проноран показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет для лечения болезни Паркинсона:

- в виде монотерапии,
- или в комбинации с препаратами леводопы, в начале заболевания или позже.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Болезнь Паркинсона:

- монотерапия: от 150 до 250 мг (от 3 до 5 таблеток) в день, разделив на 3 – 5 приемов в день;
- в комбинации с препаратами леводопы: 100 – 150 мг (2 – 3 таблетки) в день, разделив на 2 – 3 приема в день.

Нужные дозы следует достигать постепенно: дозу увеличивают по одной таблетке с интервалом между увеличением от 3 дней до 2 недель в зависимости от состояния пациента и переносимости препарата. Интервал между увеличением дозы должен составлять не менее 3 дней.

Прекращение лечения

Резкое прекращение терапии агонистом дофаминергических рецепторов связано с риском развития злокачественного нейролептического синдрома. Во избежание этого следует снижать дозу пирибедила постепенно, до полной отмены.

Расстройство привычек и влечений

Во избежание риска возникновения расстройств привычек и влечений следует назначать наименьшую эффективную дозу лекарственного препарата. При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы или постепенном прекращении терапии препаратом (см. раздел 4.4.).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Исследований применения пирибедила у данной группы пациентов не проводилось. У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью пирибедил следует применять с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность Пронорана у детей в возрасте от 0 до 18 лет (включительно) не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки проглатывают не разжевывая, запивая половиной стакана воды, в конце еды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пирибедилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Коллапс.
- Острая стадия инфаркта миокарда.
- Совместный прием с нейролептиками (кроме клозапина) (см. раздел 4.5.).
- Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Внезапное засыпание

У некоторых пациентов (особенно с болезнью Паркинсона) на фоне приема пирибедила иногда внезапно возникает состояние сильной сонливости вплоть до внезапного засыпания.

Внезапное засыпание во время повседневной активности, в некоторых случаях неосознанное или возникающее без предшествующих симптомов, наблюдается крайне редко, но, тем не менее, пациенты, управляющие автомобилем и/или работающие на оборудовании, должны быть предупреждены об этом.

При возникновении подобных реакций пациенты должны отказаться от управления автомобилем и/или работ на оборудовании. Кроме того, необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы пирибедила или прекращении терапии данным препаратом.

Ортостатическая гипотензия

Известно, что агонисты дофамина нарушают системную регуляцию артериального давления, в результате чего может развиваться ортостатическая гипотензия.

Рекомендуется контролировать показатели артериального давления, особенно в начале лечения, в связи с общим риском развития ортостатической гипотензии, связанной с приемом дофаминергических препаратов.

Учитывая возраст популяции, получающей терапию пирибедилом, следует учитывать риск падений, которые могут быть вызваны внезапным засыпанием, гипотензией или спутанностью сознания.

Расстройство привычек и влечений

Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления развития расстройства поведения.

Пациенты и лица, осуществляющие уход, должны быть предупреждены о возможных симптомах расстройства привычек и влечений (склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и переедание/компульсивное переедание) при приеме агонистов дофамина, в том числе пирибедила. При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы/постепенном прекращении терапии препаратом.

Расстройства поведения

Сообщалось о случаях расстройства поведения, которые были связаны с такими проявлениями, как спутанность сознания, возбуждение, агрессия.

При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы/постепенном прекращении терапии препаратом.

Психотические расстройства

Агонисты дофамина могут вызвать или усилить психотические расстройства такие, как бред, делирий и галлюцинации (см. раздел 4.5.).

При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы/постепенном прекращении терапии препаратом.

Дискинезия (двигательные расстройства)

У пациентов с прогрессирующей болезнью Паркинсона на фоне приема препаратов леводопы в начале титрации дозы пирибедила может развиваться дискинезия. В этом случае следует снизить дозу пирибедила.

Злокачественный нейролептический синдром

Сообщалось о симптомах, схожих со злокачественным нейролептическим синдромом, при резкой отмене дофаминергических препаратов (см. раздел 4.2.).

Периферические отеки

Сообщалось о возникновении периферических отеков на фоне терапии агонистами дофамина. Это следует учитывать при назначении пирибедила.

Вспомогательные вещества

Сахароза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать данный лекарственный препарат.

Краситель пунцовый [Понсо 4R] (E124) (синонимы: Понсо 4R, кошенилевый красный А (E124))

Краситель пунцовый [Понсо 4R] (E124), входящий в состав препарата, у некоторых пациентов повышает риск развития аллергических реакций.

Натрий

Препарат Проноран содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В связи со взаимным антагонизмом между дофаминергическими противопаркинсоническими препаратами и нейролептиками, одновременное назначение с нейролептиками (за исключением клозапина) противопоказано (см. раздел 4.3.).

- Пациентам с экстрапирамидным синдромом, вызванным приемом нейролептиков, следует назначать терапию антихолинергическими лекарственными средствами и не следует назначать дофаминергические противопаркинсонические лекарственные средства (вследствие блокирования нейролептиками дофаминергических рецепторов).
- Агонисты дофаминергических рецепторов могут вызывать или усиливать психотические расстройства. Если требуется назначение нейролептиков пациентам с болезнью Паркинсона, получающим лечение дофаминергическими противопаркинсоническими средствами, доза последних должна постепенно снижаться до окончательной отмены (внезапная отмена дофаминергических препаратов связана с риском развития злокачественного нейролептического синдрома) (см. раздел 4.4.).
- Противорвотные нейролептики: следует применять противорвотные препараты, не вызывающие экстрапирамидных симптомов.

В связи с взаимным антагонизмом между дофаминергическими противопаркинсоническими препаратами и тетрабеназином одновременное назначение этих препаратов не рекомендуется.

Не рекомендуется применение пирибедила совместно с алкоголем.

Следует соблюдать осторожность при назначении пирибедила с другими лекарственными средствами, обладающими седативным действием.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Было показано, что у мышей пирибедил проникает через плацентарный барьер и распределяется в органах плода.

В связи с отсутствием данных препарат не рекомендуется применять во время беременности и у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежных мер контрацепции.

Лактация

В связи с отсутствием данных препарат не рекомендуется применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования на животных не выявили прямых или опосредованных негативных воздействий на развитие эмбриона и плода, родовую деятельность и постнатальное развитие.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациентам, имевшим эпизоды сильной сонливости и/или внезапного засыпания во время терапии пирибедилом, следует воздержаться от управления транспортными средствами или от занятий, нарушение бдительности при которых может подвергнуть их или других лиц риску серьезной травмы или смерти, до исчезновения данных реакций (см. раздел 4.4.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Отмеченные нежелательные реакции при приеме пирибедила носят дозозависимый характер и, главным образом, связаны с его дофаминергической активностью. Носят умеренный характер, встречаются, главным образом, в начале лечения и проходят после отмены препарата.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, классифицированные как возможно связанные с терапией компонентами препарата Проноран, по данным клинических исследований и опыта пострегистрационного применения перечислены в таблице по классам систем органов и абсолютной частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом:

- очень часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);
- редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);
- очень редко ($< 1/10\,000$);
- частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Перечень системно-органных классов (СОК)	Нежелательная реакция	Частота
Психические нарушения	Спутанность сознания, возбуждение, галлюцинации (зрительные, слуховые, смешанные), исчезающие при отмене препарата.	Часто
	Агрессия, психотические расстройства (бред, делирий).	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, исчезающее при отмене препарата, сонливость.	Часто
	Выраженная сонливость в дневное время суток, вплоть до внезапного засыпания, расстройство привычек и влечений.	Очень редко
	Дискинезия (двигательные расстройства).	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия, ортостатическая гипотензия с потерей сознания или недомоганием, лабильность артериального давления	Нечасто

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Незначительные желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, метеоризм), которые могут проходить, особенно при подборе соответствующей индивидуальной дозы. Подбор дозы путем постепенного увеличения (по 50 мг каждые две недели до достижения рекомендованной дозы), приводит к значительному снижению проявления данных побочных эффектов.	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Периферические отеки.	Частота неизвестна

Описание отдельных нежелательных реакций

Прием пирибедила может сопровождаться сонливостью и в крайне редких случаях – выраженной сонливостью в дневное время суток, вплоть до внезапного засыпания (см. раздел 4.4.).

Краситель пунцовый [Понсо 4R] (E124), входящий в состав препарата, повышает риск развития аллергических реакций.

Расстройство привычек и влечений

У пациентов с болезнью Паркинсона, получавших терапию агонистами дофамина, включая пирибедил, отмечалась патологическая склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и переедание/компульсивное переедание (см. раздел 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Тел.: (+374 60) 83 00 73, (+374 10) 23 08 96, (+374 10) 23 16 82

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Эл. почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Вследствие рвотного эффекта пирибедила при приеме в очень высоких дозах, передозировка препарата в форме таблеток маловероятна.

Признаки передозировки следующие:

- колебания артериального давления (артериальная гипертензия или гипотензия),
- симптомы со стороны пищеварительного тракта (тошнота, рвота).

Лечение

Отмена препарата, симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противопаркинсонические средства; дофаминергические средства; агонисты дофаминовых рецепторов.

Код АТХ: N04BC08

Механизм действия

Активное вещество пирибедил является агонистом дофаминергических рецепторов. Проникает в кровоток головного мозга, где связывается с дофаминергическими рецепторами головного мозга, проявляя высокое сродство и селективность по отношению к дофаминергическим рецепторам типа D₂ и D₃. Механизм действия пирибедила обуславливает основные клинические свойства препарата для лечения болезни Паркинсона как на начальных, так и на более поздних стадиях заболевания с воздействием на все основные моторные симптомы. Пирибедил помимо воздействия на дофаминергические рецепторы проявляет активность антагониста двух основных альфа-адренергических рецепторов центральной нервной системы (ЦНС) (типа α_{2A} и α_{2C}).

Фармакодинамические эффекты

Синергическое действие пирибедила, как антагониста α_2 -рецепторов и агониста дофаминергических рецепторов головного мозга, было продемонстрировано на различных животных моделях с болезнью Паркинсона: длительное применение пирибедила приводит к развитию менее выраженной дискинезии, чем применение леводопы, со сходной эффективностью по отношению к обратимой акинезии, сопутствующей болезни Паркинсона.

В ходе фармакодинамических исследований у людей было показано возбуждение коркового электрогенеза дофаминергического типа как при пробуждении, так и во время сна с проявлением клинической активности по отношению к различным функциям, контролируемым дофамином, данная активность была продемонстрирована при использовании поведенческой или психометрической шкалы.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность препарата Проноран в качестве монотерапии или в комбинации с леводопой при лечении болезни Паркинсона изучалась в ходе трех двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (2 исследования по сравнению с плацебо и одно по сравнению с бромокриптином). В исследованиях участвовало 1103 пациента 1-3 стадии по шкале Хен и Яра (Hoehn & Jahr), 543 из которых получали Проноран.

Показано, что Проноран в дозировке 150-300 мг/сутки эффективен при действии на все моторные симптомы с 30 % улучшением по Унифицированной Шкале Оценки Болезни Паркинсона (UPDRS) III часть (двигательная) в течение более 7 месяцев при монотерапии и 12 месяцев в комбинации с леводопой. Улучшение части «активность в повседневной жизни» по шкале UPDRS II было оценено в тех же значениях.

При монотерапии статистически значимое соотношение пациентов, нуждающихся в экстренном лечении леводопой, получавших пирибедил (16,6 %) было меньше, чем в группе пациентов, получавших плацебо (40,2 %).

Наличие дофаминергических рецепторов в сосудах нижних конечностей объясняет вазодилатирующее действие пирибедила (увеличивает кровоток в сосудах нижних конечностей).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Пирибедил быстро и почти полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и интенсивно распределяется.

Распределение

Максимальная концентрация пирибедила в плазме крови достигается через 1 час после перорального приема лекарственной формы с пролонгированным высвобождением.

Плазменная элиминация носит двухфазный характер и состоит из первоначальной фазы, характеризующейся периодом полувыведения продолжительностью 1,7 часа и второй, более медленной фазы, характеризующейся периодом полувыведения 6,9 часов.

Биотрансформация

Пирибедил интенсивно метаболизируется с образованием двух основных метаболитов (гидроксильное производное и дигидроксильное производное).

Элиминация

Пирибедил выводится главным образом с мочой: 68 % абсорбированного пирибедила экскретируется почками в виде метаболитов, а 25 % выводится с желчью.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Таблетка с дозировкой 50 мг пирибедила с замедленным высвобождением обеспечивает постепенную абсорбцию и высвобождение активного вещества *in vivo*.

Исследования кинетики, проведенные у человека, показывают, что продолжительность терапевтического воздействия составляет более одних суток.

Выведение с мочой составляет приблизительно 50 % на 24-м часу; препарат полностью выводится на 48-м часу.

5.3. Данные доклинической безопасности

Субхроническое или хроническое введение пирибедила хорошо переносилось животными. Тератогенного потенциала пирибедила у животных не выявлено. Тесты *in vitro* и *in vivo* не выявили генотоксического потенциала. Исследования канцерогенности не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Магния стеарат

Повидон К-30

Тальк

Оболочка

Кармеллоза натрия

Полисорбат 80

Краситель пунцовый [Понсо 4R] (E124)

Повидон К-30

Натрия гидрокарбонат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Сахароза

Тальк

Титана диоксид (E171)

Воск пчелиный белый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

При производстве «Лаборатории Сервье Индастри», Франция:

По 15 таблеток в упаковку ячейковую контурную (блистер) (ПВХ/Ал). По 2 упаковки ячейковых контурных (блистера) с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в пачку картонную, с контролем первого вскрытия (при необходимости).

При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «СЕРВЬЕ РУС»:

По 30 таблеток в упаковку ячейковую контурную (блистер) (ПВХ/Ал). По 1 упаковке ячейковой контурной (блистеру) с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в пачку картонную, с контролем первого вскрытия (при необходимости).

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

«Лаборатории Сервье» / Les Laboratoires Servier

50, ул. Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франция / 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сервье»

Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная,

дом 7, этаж 7/8/9

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Эл. почта: servier.russia@servier.com

Республика Армения

Представительство компании «Ле

Лаборатуар Сервье» в Республике Армения

Адрес: 0002, г. Ереван, Кентрон, ул.

Амиряна, 15, магазин 100

Тел.: (+374 10) 50 50 74

Эл. почта: pvarmenia@servier.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003873)-(ПГ-RU)

ЛП-№(003873)-(ПГ-AM)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Проноран доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).