

## **Состав**

*действующее вещество:* piribedil;

1 таблетка содержит 50 мг пирибедила;

*вспомогательные вещества:* магния стеарат, повидон, тальк, натрия кармеллоза, полисорбат 80, кошениль красная А (Е 124), кремния диоксид коллоидный, натрия гидрокарбонат, сахароза, титана диоксид (Е 171), воск белый.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы, красного цвета, покрытые оболочкой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противопаркинсонические препараты. Агонисты допамина. Код АТХ N04B C08.

## **Фармакодинамика**

Действующее вещество пирибедил является Допамиnergические агонистом. Пирибедил проникает через гематоэнцефалический барьер и связывается с рецепторами допамина в головном мозге с сильной специфической сродством к допаминовых рецепторов подтипов D2 и D3.

Такие свойства позволяют классифицировать пирибедил как средство для лечения болезни Паркинсона на ранней и поздней стадиях, что действует на все основные моторные симптомы. Кроме того, в отличие от других агонистов допамина, пирибедил также действует как антагонист двух основных  $\alpha 2$ -адренорецепторов ЦНС ( $\alpha 2A$  и  $\alpha 2C$ ). Синергическое действие пирибедила как антагониста  $\alpha 2$ -адренорецепторов и агониста допамина была доказана на разных моделях болезни Паркинсона у животных: длительное применение пирибедила повлекло менее выраженную дискинезию по сравнению с применением леводопы при одинаковой эффективности уменьшения акинетического дефицита паркинсонизма.

В ходе клинических исследований фармакодинамики препарата у человека было установлено, что препарат стимулирует пробковый электрогенез «допамиnergического» типа как при пробуждении, так и во время сна, а также

активизирует различные функции, контролируемые допамином. Данная активность была подтверждена с помощью поведенческой или психометрической шкалы.

Также было доказано, что у здоровых добровольцев пирибедил улучшает внимательность, а также выполнение когнитивных задач, которые требуют бдительности.

Эффективность Пронорану® для лечения болезни Паркинсона в монотерапии или в комбинации с леводопой изучалась в ходе трех двойных слепых рандомизированных исследований (в двух исследованиях плацебо и в 1 исследовании по сравнению с бромокриптином). Всего в этих исследованиях принимали участие 1103 пациентов с I-III стадиями болезни Паркинсона по шкале Хена и Яра, 543 из которых принимали Проноран®.

Была доказана эффективность Пронорану® в дозе 150-300 мг/сут для уменьшения всех симптомов нарушения моторной функции с улучшением общего балла на 30% по унифицированной рейтинговой шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS), часть III, при применении в течение не менее 7 месяцев в качестве монотерапии и 12 месяцев в комбинации с леводопой. Аналогичный степень улучшения общего балла отмечался при оценке согласно второй части шкалы UPDRS («Активность в повседневной жизни»).

При применении пирибедила в монотерапии статистически значительно меньший процент пациентов (16,6%) нуждался в дополнительном лечении леводопой по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (40,2%).

Кроме того, пирибедил стимулирует увеличение кровообращения в бедренных сосудах (наличие допаминергических рецепторов в сосудах бедра объясняет действие пирибедила на периферическую циркуляцию).

## **Фармакокинетика**

У человека пирибедил быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта и экстенсивно распределяется.

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3-6 ч после приема пирибедила в форме таблеток пролонгированного действия. У человека связывание пирибедила с белками плазмы крови является умеренным (несвязанная фракция составляет 0,2-0,3), следовательно, риск возникновения лекарственного взаимодействия благодаря связыванию с белками плазмы крови является низким. Выведение из плазмы крови двухфазное и состоит из начальной фазы и второй, более медленной, фазы, что приводит стойку

концентрацию пирибедила в плазме крови в течение 24 часов при достижении концентрации стабильного равновесия. Объединенный анализ данных нескольких исследований показал, что среднее время полувыведения пирибедила при внутривенном применении составляет 12 часов независимо от введенной дозы.

Пирибедил экстенсивно метаболизируется в печени и выводится с мочой 75% абсорбированного вещества выводится путем почечного клиренса преимущественно в виде метаболитов.

## **Показания**

Лечение болезни Паркинсона

- в качестве монотерапии;
- или в комбинации с леводопой, в начале лечения или позже.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу препарата.
- Кардиогенный шок.
- Острая фаза инфаркта миокарда.
- Одновременное применение с нейролептиками (за исключением клозапина) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Одновременное применение с нейролептиками (за исключением клозапина) противопоказано, поскольку существует взаимный антагонизм между допаминергическими противопаркинсоническими лекарственными средствами и нейролептиками (см. Раздел «Противопоказания»).

- Пациентам с экстрапирамидной синдромом, вызванным применением нейролептиков, следует назначать антихолинергические препараты, а не допаминергические противопаркинсонические лекарственные средства (допаминергические рецепторы блокируются нейролептиками).
- Допаминергические агонисты могут вызывать или усиливать психотические расстройства (см. Раздел «Особенности применения»). В случае необходимости проведения терапии нейролептиками пациентам с болезнью Паркинсона, применяют допаминергические агонисты, дозу последних

следует снижать постепенно до полной отмены (внезапная отмена допаминергических средств приводит к риску развития «злокачественного нейролептического синдрома»).

- Нейролептики противорвотные средства: следует применять противорвотные средства, не оказывающие экстрапирамидного действия.

Одновременное применение с Тетрабеназином не рекомендуется, поскольку существует взаимный антагонизм между допаминергическими противопаркинсоническими лекарственными средствами и Тетрабеназином.

Употреблять алкоголь во время лечения пирибедилом не рекомендуется.

Пирибедил следует назначать с осторожностью в комбинации с другими седативными лекарственными средствами.

## **Особенности применения**

### Эпизоды внезапного засыпания

Существуют данные о возникновении сонливости и эпизодов внезапного засыпания при применении пирибедила, особенно у пациентов с болезнью Паркинсона. Об эпизодах внезапного засыпания в дневное время, иногда без осознания или симптомов-предвестников, сообщалось очень редко. Пациенты должны быть предупреждены об этом и проинформированы о необходимости соблюдения осторожности при управлении автотранспортом или работы с механизмами в течение лечения пирибедилом. Пациентам, у которых отмечались случаи сонливости и/или внезапного засыпания, следует воздерживаться от управления автотранспортом или работы с механизмами. Более того, можно рассмотреть необходимость снижения дозы или отмены терапии.

### Ортостатическая гипотензия

Известно, что агонисты допамина влияют на системную регуляцию артериального давления, что, в свою очередь, может привести к возникновению постуральной ортостатической гипотензии.

Рекомендуется контролировать артериальное давление, особенно в начале лечения, из-за риска возникновения ортостатической гипотензии, связанной с терапией допаминергическими средствами.

Учитывая возраст пациентов, принимающих пирибедил, следует принимать во внимание возможность падений из-за внезапного засыпания, гипотензии или спутанность сознания.

## Расстройства привычек и склонностей

Необходимо регулярно осуществлять наблюдение за пациентами с целью выявления развития расстройств привычек и наклонностей. Пациенты и лица, которые заботятся о них, должны быть проинформированы, что при применении агонистов допамина, в том числе пирибедила, могут возникать поведенческие симптомы расстройств привычек и склонностей, включая патологическую склонность к азартным играм, повышение либидо и гиперсексуальность, непреодолимое влечение к расходам и совершению покупок, переедание и неконтролируемое влечение к потреблению пищи. В случае возникновения таких симптомов следует рассмотреть необходимость уменьшения дозы или постепенного прекращения приема препарата.

## Аномальное поведение

Сообщалось о возникновении аномального поведения, которая может проявляться в виде спутанности сознания, ажитации, агрессивности.

В случае возникновения таких симптомов следует рассмотреть необходимость уменьшения дозы или постепенного прекращения приема препарата.

## Психотические расстройства

Допаминергические агонисты могут вызывать или усиливать психотические расстройства, такие как бред, делирий и галлюцинации (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В случае возникновения таких симптомов следует рассмотреть необходимость уменьшения дозы или постепенного прекращения приема препарата.

## Дискинезия

При применении Пронорану® у пациентов с поздней стадией болезни Паркинсона в сочетании с леводопой в начале титрования пирибедила может возникнуть дискинезия. В случае ее возникновения дозу пирибедила следует уменьшить.

## Злокачественный нейролептический синдром

Сообщалось о возникновении симптомов злокачественного нейролептического синдрома при внезапном прекращении терапии допаминергическими средствами (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

## Периферический отек

При применении агонистов дофамина наблюдалось возникновение периферических отеков. Это следует также принимать во внимание при назначении пирибедила.

Из-за содержания сахарозы пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы или недостаточностью сахараз-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Пациенты, которые проходят лечение пирибедилом и в которых возникали сонливость и/или эпизоды внезапного засыпания, должны быть проинформированы о необходимости воздержания от управления автотранспортом или других видов деятельности, где нарушения внимания и реакции может подвергать пациента или других лиц на риск получения серьезных травм или летального последствия (например, при работе с механизмами), пока такие симптомы не исчезнут (см. раздел «Особенности применения»).

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Беременность

В исследованиях на животных было доказано, что пирибедил проникает через плацентарный барьер и распределяется в органах плода.

Из-за отсутствия соответствующих данных применение пирибедила в период беременности и женщинам репродуктивного возраста, которые не используют средства контрацепции, не рекомендуется.

#### Кормление грудью

Из-за отсутствия соответствующих данных применение этого препарата в период кормления грудью не рекомендуется.

#### Фертильность

Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия на эмбриональное/фетальный развитие, течение родов или постнатальное развитие.

### **Способ применения и дозы**

## Способ применения

Для перорального применения.

Таблетки принимать после еды - глотать не разжевывая, запивая полстакана воды.

## Дозировка

Лечение болезни Паркинсона

- рекомендуемые дозы для применения в качестве монотерапии составляют 150-250 мг (3-5 таблеток в сутки), разделенные на 3 приема.
- рекомендуемая доза для применения в комбинации с леводопой составляет 150 мг (3 таблетки в сутки), разделенная на 3 приема.

Дозу следует увеличивать постепенно: на 1 таблетку каждые 3 дня.

## *Прекращение лечения*

Внезапное прекращение терапии допаминергическими лекарственными средствами приводит к риску возникновения злокачественного нейролептического синдрома. Для предотвращения этого риска дозу пирибедила следует снижать постепенно до полной отмены препарата.

## *Расстройства привычек и склонностей*

Рекомендуется назначение низкой рекомендованной дозы для предотвращения риска расстройств привычек и склонностей. В случае возникновения симптомов расстройств привычек и склонностей следует уменьшить дозу или постепенно прекратить прием препарата (см. Раздел «Особенности применения»).

## *Пациенты с нарушением функции печени и/или почек*

Применение пирибедила не исследовалась в этой группе пациентов. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с нарушением функции печени и/или почек.

## **Дети**

Применять Проноран® у детей не рекомендуется, поскольку безопасность и эффективность применения данного препарата не были установлены в этой группе пациентов. Данные отсутствуют.

## **Передозировка**

### *Симптомы*

Учитывая то, что очень высокие дозы пирибедила вызывают рвоту, передозировка препаратом в форме таблеток маловероятно.

### *Лечение*

Однако в случае случайного приема вышестоящей терапевтической дозы могут наблюдаться следующие признаки и симптомы:

- нестабильное артериальное давление (артериальная гипертензия или гипотензия);
- симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота).

Эти симптомы исчезают при прекращении приема препарата и симптоматическом лечении.

## **Побочные реакции**

Во время лечения пирибедилом наблюдались следующие побочные реакции, которые по частоте распределены следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ); частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным).

### *Со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто слабо выражены желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, метеоризм), которые могут исчезать, в частности при индивидуальной коррекции дозы. Выраженность симптомов можно значительно уменьшить с помощью поэтапного титрования дозы (увеличение дозы на 50 мг каждые 2 недели).

### *Со стороны психики*

Часто психические расстройства, такие как спутанность сознания, агитация, галлюцинации (визуальные, слуховые, смешанные), которые исчезают после прекращения лечения.

Частота неизвестна: агрессивность, психотические расстройства (бред, делирий).

### *Со стороны нервной системы*

Часто: головокружение, которое исчезает после прекращения лечения.

Применение пирибедила связывают с возникновением сонливости и в очень редких случаях - чрезмерной сонливостью в дневное время и эпизодами внезапного засыпания (см. Раздел «Особенности применения»).

Частота неизвестна: дискинезия.

#### *Со стороны сердечно-сосудистой системы*

Нечасто: артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться обмороком, недомоганием или нестабильным артериальным давлением.

#### *Расстройства привычек и склонностей*

При применении агонистов допамина могут возникать патологическая склонность к азартным играм, повышение либидо, гиперсексуальность, непреодолимое влечение к расходам или совершению покупок, переедание и неконтролируемое влечение к потреблению пищи (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Общие нарушения и реакции в месте введения*

Частота неизвестна: при применении агонистов допамина наблюдалось возникновение периферических отеков.

#### *Со стороны иммунной системы*

Частота неизвестна: реакции гиперчувствительности (в том числе крапивница). Препарат содержит краситель кошениль красная А (Е 124), который может вызвать аллергические реакции.

#### Отчет о подозреваемых побочных реакции

Отчет о подозреваемых побочных реакции в пострегистрационный период лекарственного средства является важным. Это позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения польза/риск применения препарата. Специалисты в области здравоохранения обязаны сообщать через национальную систему отчетности о любых случаях подозреваемых побочных реакций.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

Не требует особых условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 15 таблеток, покрытых оболочкой, в блистере из алюминиевой фольги и ПВХ-пленки. По 2 блистера в коробке из картона упаковочного.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Лаборатории Сервье Индастри/Les Laboratoires Servier Industrie.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

905 рут де Саран, 45520 Жиди, Франция/905 route de Saran, 45520 Gidy, France.

**Источник инструкции**

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