

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PRONORAN 50 mg drajeuri cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un drajeu cu eliberare prelungită conține piribedil 50 mg.

Excipienți: un drajeu cu eliberare prelungită conține: Ponceau 4 R 3,87 mg și zahăr 57,17 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu cu eliberare prelungită

Drajeuri rotunde, de culoare roșie, cu înălțimea de 4 mm și diametrul de aproximativ 9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul bolii Parkinson:
 - fie în monoterapie (în special în formele clinice cu tremor),
 - sau în asociere cu levodopa, de la inițierea tratamentului sau ulterior (în special în formele clinice cu tremor),

Pronoran este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul bolii Parkinson

- în monoterapie: doza uzuală este de 3-5 drajeuri Pronoran 50 mg (150-250 mg piribedil) pe zi, administrate fracționat, în 3-5 prize;
- în asociere cu terapia cu levodopa: doza uzuală este de 1-3 drajeuri Pronoran 50 mg (50-150 mg piribedil) pe zi, administrate fracționat, în 1-3 prize (aproximativ 50 mg piribedil pentru 250 mg levodopa).

Întreruperea tratamentului

Oprirea bruscă a tratamentului cu agoniști dopaminergici expune la riscul de sindrom neuroleptic malign. Pentru a evita acest risc, doza de piribedil trebuie scăzută treptat, până la întreruperea completă a tratamentului.

Tulburări de control al impulsurilor

Pentru a evita riscul de apariție a tulburărilor de control al impulsurilor, se recomandă administrarea dozei minime eficiente. Dacă apar astfel de simptome, trebuie luată în considerare scăderea dozei/întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică și/sau renală

Piribedilul nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. Se recomandă precauție la administrarea la pacienți cu insuficiență hepatică și/sau renală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea piribedilului la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Nu există informații relevante privind utilizarea piribedil pentru această indicație la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Drajeurile trebuie înghițite cu o jumătate de pahar cu apă, fără a le mesteca, după mese.

Aceste doze trebuie atinse treptat: se recomandă o creștere a dozei cu câte 50 mg piribedil (un drajeu cu eliberare prelungită) la fiecare trei zile.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la piribedil sau la oricare dintre excipienți
- șoc cardiovascular
- infarct miocardic acut.
- este contraindicată asocierea cu neuroleptice (cu excepția clozapinei) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Piribedil a fost asociat cu somnolență și episoade de somn cu instalare bruscă, mai ales la pacienții cu boală Parkinson. Instalarea bruscă a somnului în timpul activităților zilnice, în unele cazuri fără a fi precedate de semne de atenționare, a fost raportată foarte rar. Pacienții trebuie informați asupra acestui fapt și avertizați să manifeste prudență atunci când conduc vehicule sau lucrează cu utilaje în timpul tratamentului cu piribedil. Pacienții care au manifestat somnolență și/sau episoade de somn cu instalare bruscă trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea de utilaje.

În plus, poate fi avută în vedere micșorarea dozei sau întreruperea tratamentului.

Hipotensiune arterială ortostatică

Este cunoscut faptul că agoniștii dopaminergici afectează reglarea sistemică a tensiunii arteriale, având ca rezultat apariția hipotensiunii arteriale posturale.

Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, mai ales la începutul tratamentului, din cauza riscului general de apariție a hipotensiunii arteriale asociat cu terapia dopaminergică.

Luând în considerare vârsta pacienților tratați cu piribedil, trebuie avut în vedere riscul de căderi datorat apariției episoadelor subite de somn, hipotensiunii arteriale sau stării confuzionale.

Datorită posibilelor efecte aditive, se recomandă prudență în cazul în care pacienții sunt tratați concomitent cu alte medicamente sedative sau consumă băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu piribedil.

Halucinațiile sunt cunoscute ca reacție adversă la tratamentul cu agoniști dopaminergici și levodopa. Pacienții trebuie avertizați asupra posibilității apariției halucinațiilor (mai ales vizuale).

În stadiile avansate ale bolii Parkinson, în timpul creșterii inițiale a dozei de agonist dopaminergic administrat în asociere cu levodopa, poate apărea dischinezie. În această situație, doza de levodopa trebuie redusă.

Tulburări de control a impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați cu regularitate pentru apariția tulburărilor de control a impulsurilor. Pacienții și cei care îi îngrijesc trebuie atenționați că, la pacienții tratați cu agoniști dopaminergici, inclusiv piribedil, pot apărea simptome comportamentale ale tulburărilor de control a impulsurilor, inclusiv dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, dorința compulsivă de a cheltui sau cumpăra, mâncatul în exces și dorința compulsivă de a mânca. Dacă apar astfel de simptome, trebuie luată în considerare scăderea dozei/întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei.

Comportament anormal

A fost raportat comportament anormal care poate fi asociat cu manifestări ce includ confuzie, agitație, agresivitate.

Dacă apar astfel de simptome, trebuie luată în considerare scăderea dozei/întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei.

Tulburări psihice

Agoniștii dopaminergici pot produce sau agrava tulburări psihice cum sunt mania, delirul și halucinațiile (vezi pct. 4.5).

Dacă apar astfel de simptome, trebuie luată în considerare scăderea dozei/întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei.

Diskinezie

În stadii avansate ale bolii Parkinson, în cazul tratamentului asociat cu levodopa, poate apărea diskinezie în timpul creșterii inițiale a dozei de piribedil. Dacă apare acest simptom, doza de piribedil trebuie scăzută.

Sindrom neuroleptic malign

La întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente dopaminergice au fost raportate simptome sugestive de sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.2).

Edem periferic

Edemul periferic a fost observat la administrarea agoniștilor dopaminergici. Acesta trebuie avut în vedere și când se administrează piribedil.

Tratamentul cu piribedil nu justifică întreruperea administrării antihipertensivelor la pacienții cu hipertensiune arterială.

Deoarece conține zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Excipientul Ponceau 4 R (E 124) poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

+ Asocierea cu neuroleptice (cu excepția clozapinei) este contraindicată din cauza antagonismului reciproc între medicamentele antiparkinsoniene dopaminergice și neuroleptice (vezi pct. 4.3).

1. Pacienții cu sindrom extrapiramidal indus de neuroleptice trebuie tratați cu un medicament anticolinergic și nu cu un medicament dopaminergic antiparkinsonian (receptorii dopaminergici sunt blocați de neuroleptice).

2. Agoniștii dopaminergici pot induce sau agrava tulburările psihice (vezi pct. 4.4). Dacă la pacienții cu boală Parkinson tratați cu agoniști dopaminergici este necesar un tratament cu neuroleptic, doza de agonist dopaminergic trebuie redusă progresiv, până la întreruperea completă a tratamentului (o întrerupere bruscă a medicamentului dopaminergic crește riscul de sindrom neuroleptic malign).

3. Neuroleptice antiemetice: trebuie utilizat un antiemetic lipsit de efecte extrapiramidale.

- + Asocierea cu tetrabenazină nu este recomandată din cauza antagonismului reciproc între medicamentele dopaminergice antiparkinsoniene și tetrabenazină.
- + Asocierea piribedilului cu băuturi alcoolice nu este recomandată.
- + Se recomandă precauție la asocierea piribedilului cu alte medicamente sedative.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale.

Sarcina

S-a observat că piribedilul traversează bariera placentară la femelele de șoarece gestante și se distribuie în organele fătului.

În absența unor date relevante, nu se recomandă utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Alăptarea

În absența unor date relevante, nu se recomandă utilizarea acestui medicament în timpul alăptării și la femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează metode de contracepție.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pronoran poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pot să apară halucinații și somnolență.

Pacienții aflați în tratament cu piribedil și care prezintă somnolență și/sau episoade de somn cu instalare bruscă trebuie informați să nu conducă vehicule și să nu se angajeze în activități (de exemplu, folosirea de utilaje) în care afectarea atenției ar putea să-i pună pe ei sau pe persoanele din jur în pericol de accidente grave sau letale, până când aceste episoade recurente sau somnolența nu dispar (vezi și pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Tulburări psihice

Frecvente: s-au observat tulburări psihice precum confuzie, agitație, halucinații (vizuale, auditive sau combinate), care dispar la întreruperea tratamentului.

Cu frecvență necunoscută: agresivitate, tulburări psihice (manie, delir).

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: s-a observat amețea, care dispare la întreruperea tratamentului.

Tratamentul cu piribedil este asociat cu somnolență și, în cazuri foarte rare, a fost asociat cu somnolență diurnă excesivă și apariția de atacuri subite de somn.

Cu frecvență necunoscută: diskinezie.

Tulburări ale sistemului cardio-vascular

Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică asociată cu sincope sau stare de rău sau tensiune arterială instabilă.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: tulburări gastro-intestinale minore (greață, vărsături, flatulență) care pot să dispară, mai ales după ajustarea individuală a dozei (simptomele gastro-intestinale pot fi în mare măsură reduse prin creșterea treptată a dozei (creșterea cu 50 mg la fiecare 2 zile).

Tulburări de control a impulsurilor

La pacienții tratați cu agoniști dopaminergici, inclusiv piribedil, pot apărea dependență patologică pentru jocuri de noroc, libidou crescut și hipersexualitate, dorință compulsivă de a cheltui sau cumpăra, mâncat în exces și dorință compulsivă de a mânca (vezi pct. 4.4 'Atenționări și precauții speciale pentru utilizare').

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cu frecvență necunoscută: edemele periferice au fost observate la administrarea agoniștilor dopaminergici.

4.9 Supradozaj

Simptome

Datorită efectului emetic al piribedilului la doze foarte mari, este puțin probabil să apară supradozajul cu formularea de comprimat.

Tratament

Cu toate acestea, în cazul ingestiei accidentale a unei doze mai mari decât doza terapeutică, pot fi observate următoarele semne și simptome:

- instabilitate a tensiunii arteriale (hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială)
- simptome digestive (greață, vărsături).

Aceste simptome dispar după întreruperea administrării și cu tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agoniști dopaminergici, codul ATC: N04BC08.

Mecanism de acțiune

Piribedil este un agonist dopaminergic (stimulează receptorii dopaminergici și căile dopaminergice cerebrale).

La om, mecanismul de acțiune, de stimulare dopaminergică, a fost demonstrat în studiile de farmacologie clinică.

Efecte farmacodinamice

În timpul tratamentului cu piribedil apar următoarele tipuri de acțiune:

- stimularea activității corticale, de tip „dopaminergic“, atât în timpul somnului cât și în stare de veghe;

- activitate clinică asupra diferitelor funcții controlate de dopamină, această activitate fiind pusă în evidență prin utilizarea scalelor de evaluare comportamentală sau psihometrică.

Eficacitate și siguranță clinică

Se consideră că efectul benefic în boala Parkinson decurge din activarea receptorilor dopaminergici localizați cerebral la nivel nigro-striat.

În plus, piribedilul determină o creștere a debitului circulator la nivelul arterei femurale (existența receptorilor dopaminergici la nivelul rețelei vasculare femurale explică acțiunea piribedilului asupra circulației periferice).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Piribedilul se absoarbe rapid. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după o oră de la administrarea orală a Pronoran 50 mg. Ulterior, concentrațiile plasmatică scad, urmând un model bifazic, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 1,7 și respectiv, 6,9 ore.

Probabilitatea interacțiunii piribedilului cu alte substanțe este slabă, deoarece se leagă în proporție mică de proteinele plasmatică. Piribedilul este metabolizat în proporție mare, rezultând doi metaboliți principali (un derivat hidroxilat și unul dihidroxilat).

Eliminarea piribedilului se face în principal pe cale urinară: 68% din piribedilul absorbit se excretă pe cale renală, sub formă de metaboliți, iar 25% se excretă prin bilă.

In vitro, Pronoran 50 mg a demonstrat că are capacitatea de a elibera lent substanța activă, ceea ce, *in vivo*, permite o eliberare progresivă a acesteia. La om, studiile de farmacocinetică au arătat o menținere a concentrației plasmatică eficace terapeutic de peste 24 ore.

Eliminarea urinară a piribedilului este de aproximativ 50% după 24 ore de la administrare și este totală după 48 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

Piribedilul, administrat în regim sub-cronic și cronic, a fost bine tolerat la animale. Piribedilul nu a demonstrat potențial teratogenic la șoareci, șobolani și iepuri. Medicamentul nu a evidențiat potențial genotoxic într-o serie de teste desfășurate *in vitro* și *in vivo*. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Stearat de magneziu

Povidonă

Talc

Strat de drajefiere

Carmeloză sodică

Polisorbat 80

Ponceau 4R (E 124)

Povidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Hidrogenocarbonat de sodiu

Zahăr
Talc
Dioxid de titan (E 171)
Ceară de albine

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 15 drajeuri cu eliberare prelungită.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot,
92284 Suresnes cedex
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

715/2008/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29/10/2002
Reînnoirea autorizației: 07/05/2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2020