

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Пронокогнил, 50 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пирибедил.

Каждая таблетка содержит 50 мг пирибедила.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро белого или белого с желтоватым или сероватым оттенком цвета и пленочная оболочка.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лечение болезни Паркинсона:

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

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Болезнь Паркинсона:

- монотерапия: от 150 до 250 мг (от 3 до 5 таблеток) в день, разделив на 3 приема в день. При необходимости приема препарата в дозе 250 мг рекомендуется принять 2 таблетки по 50 мг утром и днем и 1 таблетку вечером.
- в комбинации с препаратами леводопы: 150 мг (3 таблетки) в день, рекомендуется разделить на 3 приема.

При подборе дозы в случае ее увеличения рекомендуется титровать дозу, постепенно увеличивая ее на 1 таблетку (50 мг) каждые две недели.

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 печеночной и/или почечной недостаточностью

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

Дети

Эффективность и безопасность применения пирибедила у детей и подростков до 18 лет не изучалась, и в настоящее время данные о применении пирибедила в данной популяции отсутствуют. Нет обоснованных показаний к применению пирибедила в педиатрической популяции.

Способ применения

Внутрь. Таблетку следует принимать после еды, запивать половиной стакана воды, не разжевывая.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к пирибедилу и/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 у больных 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, требующем высокой степени внимания, должны быть предупреждены об этом.

При возникновении подобных реакций пациенты должны отказаться от управления автомобилем и/или работ на оборудовании, требующем высокой степени внимания. 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 артериальное давление, 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 их опекуны 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 или постепенном прекращении терапии препаратом.

Расстройство 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 или 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 или 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

- В связи с взаимным антагонизмом между дофаминергическими противопаркинсоническими препаратами и нейролептиками, одновременное назначение с нейролептиками (за исключением клозапина) противопоказано (см. раздел 4.3).
- 1. Пациентам с экстрапирамидным синдромом, вызванным приемом нейролептиков, следует назначать терапию антихолинэргическими лекарственными средствами и не следует назначать дофаминергические противопаркинсонические лекарственные средства (вследствие блокирования нейролептиками дофаминергических рецепторов).
- 2. 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).

3. 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

Фертильность

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

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.

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 и оборудованием, требующим высокой степени внимания, до исчезновения данных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Отмеченные побочные 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.

Частота побочных эффектов пирибедила приведена в виде следующей градации: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), *редко* ($> 1/10000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$), *неуточненной частоты*.

При приеме препарата могут встречаться следующие побочные реакции:

Психические нарушения: часто - могут отмечаться психические расстройства, такие как спутанность сознания, возбуждение, галлюцинации (зрительные, слуховые, смешанные), исчезающие при отмене препарата; *неуточненной частоты* - агрессия, психотические расстройства (бред, делирий).

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, исчезающее при отмене препарата.

Прием пирибедила может сопровождаться сонливостью и в крайне редких случаях - выраженной сонливостью в дневное время суток, вплоть до внезапного засыпания (см. раздел 4.4). *Неуточненной частоты* - дискинезия (двигательные расстройства).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - гипотензия, ортостатическая гипотензия с потерей сознания или недомоганием, или лабильностью артериального давления.

Желудочно-кишечные нарушения: часто - незначительные желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, метеоризм), которые могут проходить, особенно при подборе соответствующей индивидуальной дозы. Подбор дозы путем постепенного увеличения дозировки (по 50 мг каждые две недели до достижения рекомендованной дозы), приводит к значительному снижению проявления данных побочных эффектов.

Общие нарушения и реакции в месте введения: неуточненной частоты - при терапии агонистами дофамина сообщалось о развитии периферических отеков.

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 переизбыток/компульсивное переизбыток (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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Рвота, что обусловлено действием препарата на хеморецепторную триггерную зону; лабильность артериального давления (повышение или снижение); нарушение функции желудочно-кишечного 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 и фармакодинамические эффекты

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}).

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.

Эффективность пирибедила 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 пирибедил.

Показано, что пирибедил 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.

Максимальная концентрация пирибедила в плазме крови достигается через 3-6 часов после перорального приема лекарственной формы с контролируемым высвобождением.

Распределение

Связь с белками плазмы средняя (несвязанная фракция составляет 20-30 %). В связи с низкой связываемостью пирибедила с белками плазмы, риск лекарственного взаимодействия при применении с другими препаратами низкий.

Биотрансформация

Пирибедил интенсивно метаболизируется в печени и выводится главным образом почками: 75 % абсорбированного пирибедила экскретируется почками в виде метаболитов.

Элиминация

Плазменная элиминация пирибедила носит двухфазный характер и состоит из первоначальной фазы и второй более медленной фазы, приводящей к поддержанию устойчивой концентрации пирибедила в плазме крови в течение более чем 24 часов.

В ходе комбинированного фармакокинетического анализа было показано, что период полувыведения ($T_{1/2}$) пирибедила после внутривенного введения составляет в среднем 12 часов и не зависит от введенной дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Кальция гидрофосфата дигидрат
- Гипромеллоза
- Кремния диоксид коллоидный
- Магния стеарат

Состав оболочки:

- Гипромеллоза
- Титана диоксид
- Макрогол-4000

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 первичной упаковки

По 5, 10, 25 и 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой

печатной лакированной.

Или по 5, 10, 25 и 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку), и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пронокогнил доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.