

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pronoran 50 mg Retardtabletten

Wirkstoff: Piribedil

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält: Piribedil 50 mg.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 57,17 mg Saccharose, 3,87 mg Ponceau 4R (E124).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtabletten.

Rote, runde, linsenförmige Tabletten

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Parkinsonschen Krankheit:

entweder in Monotherapie

oder in Kombinationstherapie mit L-Dopa vom Behandlungsbeginn an oder sekundär.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

##### Dosierung

Zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit als Monotherapie oder als Zusatztherapie zur L-Dopa-Therapie: 150 mg bis 250 mg, d. h. 3 bis 5 Tabletten pro Tag, die auf 3 Einzelgaben verteilt eingenommen werden.

Die angegebenen Dosierungen sollten langsam, durch schrittweise Erhöhung um eine Tablette (50 mg) alle zwei Wochen, erreicht werden.

##### Absetzen der Behandlung

Bei plötzlichem Absetzen von Dopaminergika besteht das Risiko eines „malignen neuroleptischen Syndroms“. Um dieses Risiko zu vermeiden, sollte die Dosis von Pronoran bis zum vollständigen Absetzen schrittweise reduziert werden.

##### Impulskontrollstörungen

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Um das Risiko von Impulskontrollstörungen zu vermeiden, wird die Verschreibung der niedrigsten wirksamen Dosis empfohlen. Eine Reduzierung der Dosis oder schrittweises Absetzen sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Patient derartige Symptome entwickelt (siehe Abschnitt 4.4).

### Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Piribedil wurde in diesen Patientengruppen nicht untersucht. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion geboten.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Piribedil bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt im Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Piribedil bei Kindern und Jugendlichen.

### Art der Anwendung

Die Tabletten sollen mit etwa einem halben Glas Wasser unzerkaut nach den Mahlzeiten geschluckt werden. Die Tabletten sollen nicht geteilt werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel ist unter folgenden Umständen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ponceau 4R oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- kardiovaskulärer Schock
- in der akuten Phase eines Herzinfarktes
- in Kombination mit Neuroleptika (ausgenommen Clozapin) (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Schläfrigkeit oder plötzliche Schlafanfälle

Bei der Behandlung mit Piribedil kann es zu Schläfrigkeit oder plötzlichen Schlafanfällen kommen, besonders bei Patienten mit Parkinsonscher Krankheit. In sehr seltenen Fällen wurden plötzliche Schlafanfälle während der täglichen Aktivitäten beobachtet, manchmal ohne dass der Patient sich dessen bewusst war oder ohne vorherige Warnsignale. Die Patienten müssen darüber informiert und darauf aufmerksam gemacht werden, dass sie, wenn sie ein Fahrzeug lenken oder eine Maschine betätigen, während der Behandlung mit Piribedil sehr vorsichtig sein müssen. Patienten, bei denen Benommenheit bzw. ein plötzlicher Schlafanfall aufgetreten ist, dürfen weder ein Fahrzeug lenken noch eine Maschine bedienen. Außerdem kann eine Senkung der Dosis oder der Abbruch der Therapie in Betracht gezogen werden.

### Orthostatische Hypotonie

Es ist bekannt, dass Dopaminagonisten die systemische Regulation des Blutdrucks beeinträchtigen, welches eine posturale orthostatische Hypotonie zur Folge hat. Es wird daher empfohlen, den Blutdruck besonders zu Beginn der Behandlung zu kontrollieren, da eine dopaminerge Therapie generell mit dem Risiko einer orthostatischen Hypotonie verbunden ist.

Angesichts des Alters der behandelten Patienten muss das Risiko von Stürzen in Verbindung mit Hypotonie, Schlafattacken oder Zerstretheit berücksichtigt werden.

### *Impulskontrollstörungen*

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Pronoran 50 mg, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaften Geldausgebens oder Einkaufens, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

### Anormales Verhalten

Anormales Verhalten wurde berichtet und kann sich wie folgt äußern in: Verwirrung, Agitiertheit, Aggression. Eine Reduzierung der Dosis oder schrittweises Absetzen sollte in Betracht gezogen werden, wenn diese Symptome auftreten.

### Psychotische Störungen

Dopaminagonisten können psychotische Störungen verursachen oder verstärken wie z. B. Wahnvorstellungen, Delirium und Halluzinationen (siehe Abschnitt 4.5). Eine Reduzierung der Dosis oder schrittweises Absetzen sollte in Betracht gezogen werden, wenn solche Symptome auftreten.

### Dyskinesien

Bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung und in Kombination mit Levodopa kann es bei der initialen Aufdosierung von Pronoran zu Dyskinesien kommen. Falls Dyskinesien auftreten, sollte die Dosis von Pronoran reduziert werden.

### Malignes neuroleptisches Syndrom

Symptome, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hindeuten, wurden beim plötzlichen Beenden der Therapie mit Dopaminergika berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

### Periphere Ödeme

Periphere Ödeme wurden bei der Anwendung von Dopaminagonisten beobachtet. Dies sollte auch bei der Verschreibung von Pronoran 50 mg in Betracht gezogen werden.

### Informationen zu sonstigen Bestandteilen

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Pronoran 50 mg nicht einnehmen.

Pronoran 50 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d. h., es ist nahezu natriumfrei.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kombination mit Neuroleptika (ausgenommen Clozapin) ist kontraindiziert, da ein wechselseitiger Antagonismus zwischen dopaminergen Antiparkinson-Mitteln und Neuroleptika existiert (siehe Abschnitt 4.3).

1. Patienten mit einem durch Neuroleptika induzierten extrapyramidalen Syndrom sollten mit anticholinergen Arzneimitteln und nicht mit dopaminergen Antiparkinson-Mitteln behandelt werden (Blockade der dopaminergen Rezeptoren durch Neuroleptika).
2. Der dopaminerge Agonist kann zu psychotischen Störungen führen oder sie verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine neuroleptische Behandlung bei Patienten mit Parkinsonscher Krankheit nötig ist, die mit dopaminergen Agonisten behandelt werden, müssen letztere schrittweise bis zum

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

vollständigen Absetzen reduziert werden (bei plötzlichem Absetzen von Dopaminergika besteht das Risiko eines „malignen neuroleptischen Syndroms“).

3. Bei Neuroleptika mit antiemetischer Wirksamkeit: Es sollte ein Antiemetikum ohne extrapyramidale Wirkungen verwendet werden.

Die gleichzeitige Einnahme mit Tetrabenazin wird nicht empfohlen, da ein wechselseitiger Antagonismus zwischen dopaminergen Anti-Parkinson-Medikamenten und Tetrabenazin existiert.

Die Kombination von Piribedil und Alkohol wird nicht empfohlen.

Vorsicht ist geboten, wenn Piribedil mit anderen Sedativa verabreicht wird.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Piribedil bei Schwangeren vor. Pronoran 50 mg wird daher nicht für die Anwendung in der Schwangerschaft empfohlen und auch nicht für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

#### Stillzeit

Pronoran 50 mg sollte nicht während der Stillzeit angewendet werden.

#### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die mit Piribedil behandelt werden und die unter Schläfrigkeit bzw. plötzlichen Schlafanfällen leiden, müssen darüber informiert werden, dass sie kein Fahrzeug lenken oder anderen Aktivitäten nachgehen dürfen, bei denen sie oder andere durch eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit Gefahr laufen, verletzt oder gar getötet zu werden (z. B. beim Bedienen von Maschinen), bis diese Schlafanfälle und Benommenheit sich nicht mehr wiederholen (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.8 Nebenwirkungen

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von Piribedil beobachtet wurden, sind von der Dosis abhängig und meist auf die dopaminerge Aktivität von Piribedil zurückzuführen. Sie sind eher wenig ausgeprägt, treten meist nur bei Behandlungsbeginn auf und verschwinden nach Abbruch der Behandlung.

Häufig gemeldete Nebenwirkungen (> 1 %) waren: leichte Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Blähungen), psychische Störungen wie Zerstreuung, Erregung oder Halluzinationen (visuell, akustisch, gemischt) und Schwindelgefühle.

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklassen unter Anwendung der folgenden Häufigkeitskonvention aufgeführt:

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig:	psychische Störungen wie Zerstreuung, Erregung oder Halluzinationen (visuell, akustisch, gemischt) <sup>1</sup>
Nicht bekannt:	Aggression, psychotische Störungen (Wahnvorstellung, Delirium) Impulskontrollstörungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig:	Schwindelgefühle <sup>1</sup>
Sehr selten:	übermäßige Schläfrigkeit während des Tages, plötzliche Schlafanfälle (s. Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt:	Schläfrigkeit, Dyskinesien
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Hypotonie, orthostatische Hypotonie mit Synkopen oder Unwohlsein oder instabilem Blutdruck
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig:	leichte Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Blähungen)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Nicht bekannt:	periphere Ödeme

<sup>1</sup> Diese Nebenwirkungen verschwinden, sobald die Behandlung beendet wird.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Gastrointestinale Beschwerden*

Die Nebenwirkungen können wieder verschwinden, insbesondere bei individueller Dosisanpassung. Die Symptome im Magen-Darm-Bereich können stark reduziert werden, indem die Dosis stufenweise erhöht wird (alle zwei Wochen um 50 mg).

#### *Impulskontrollstörungen*

Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Pronoran 50 mg, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ponceau 4R kann allergische Reaktionen hervorrufen.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger- Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

### Symptome einer Überdosierung

Angesichts der emetischen Wirkung bei sehr hohen Dosen von Piribedil ist eine Überdosierung bei der Einnahme von Tabletten unwahrscheinlich.

### Maßnahmen bei Überdosierung

Die Anzeichen einer Überdosis sind:

- instabiler Blutdruck (Hypertonie oder Hypotonie),
- gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen).

Diese Symptome legen sich, wenn die Einnahme gestoppt wird und bei symptomatischer Behandlung.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anti-Parkinson-Mittel, Dopamin-Agonist

ATC-Code: N04BC08

### Wirkmechanismus

Bei dem Wirkstoff Piribedil handelt es sich um einen dopaminergen Agonisten. Er passiert die Blut- Hirn-Schranke und bindet an die Dopamin-Rezeptoren des Gehirns mit einer hohen und spezifischen Affinität für die Subtypen D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub>.

Aufgrund dieser Eigenschaften eignet sich Piribedil zur Behandlung des frühen und fortgeschrittenen Stadiums der Parkinsonschen Krankheit, da es auf alle wesentlichen motorischen Symptome wirkt. Im Gegensatz zu anderen Dopamin-Agonisten wirkt Piribedil auch als Antagonist der beiden wichtigsten  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren des Zentralnervensystems ( $\alpha_{2A}$  und  $\alpha_{2C}$ ). Die synergistische Wirkung von Piribedil sowohl eines  $\alpha_2$ -Antagonisten als auch eines Dopamin-Agonisten wurde bei Versuchen mit verschiedenen Tiermodellen der Parkinsonschen Krankheit nachgewiesen: Bei der chronischen Einnahme von Piribedil wurden weniger Dyskinesien als bei der Behandlung mit L-Dopa festgestellt, bei vergleichbarer Wirksamkeit in der Umkehrung der für die Parkinsonsche Krankheit üblichen Akinesien.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Beim Menschen wurde in klinisch-pharmakodynamischen Studien eine Stimulierung der „dopaminergen“ kortikalen Elektrogenese sowohl im wachen als auch im schlafenden Zustand sowie eine klinische Wirkung auf die verschiedenen Dopamin-gesteuerten Funktionen nachgewiesen; diese Wirkung wurde unter Verwendung von Verhaltens- und psychometrischen Beurteilungsskalen gezeigt. Bei gesunden freiwilligen Testpersonen zeigte sich auch, dass Piribedil die Aufmerksamkeit sowie die Wachsamkeit bei kognitiven Übungen erhöhte.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Pronoran 50 mg als Monotherapie oder in Kombination mit L-Dopa bei der Behandlung der Parkinsonschen Krankheit wurde in 3 doppelblinden, randomisierten Studien (2 gegen Placebo und 1 gegen Bromocriptin) untersucht. Diese Studien schlossen insgesamt 1103 Patienten im Stadium 1 bis 3 nach Hoehn und Yahr ein, 543 dieser Patienten erhielten Pronoran 50 mg.

Es konnte gezeigt werden, dass 150 bis 300 mg Pronoran pro Tag auf alle motorischen Symptome wirkt, mit einer 30%igen Verbesserung des UPDRS-III-Indexes über mindestens 7 Monate in Monotherapie und über 12 Monate in Kombination mit L-Dopa. Die Verbesserung des UPDRS-II- Indexes (Aktivitäten des täglichen Lebens) war von gleichem Ausmaß.

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Während einer Monotherapie benötigte ein statistisch signifikant kleinerer Anteil der mit Piribedil behandelten Patienten (16,6 %) im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten (40,2 %) eine Notfallbehandlung mit L-Dopa.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Piribedil wird vom Menschen schnell und beinahe vollständig im Magen-Darm-Trakt absorbiert und verteilt sich extensiv.

Die maximale Plasmakonzentration wird 3 – 6 Stunden nach der Einnahme von Piribedil in Form von Retardtabletten erreicht.

#### Verteilung

Beim Menschen wird Piribedil mäßig an Plasmaproteine gebunden (ungebundene Fraktion: 0,2 – 0,3). Daraus folgt, dass das Risiko von Wechselwirkungen aufgrund der Proteinbindung gering ist.

#### Biotransformation, Elimination

Die Plasmaelimination erfolgt in zwei Phasen, einer ersten Initialphase und einer zweiten, langsameren Phase. Dies resultiert in gleichmäßigen Plasmakonzentrationen von Piribedil über 24 Stunden während steady-state Bedingungen. Eine zusammenfassende Analyse einiger Studien nach i.v.-Gabe ergab eine mittlere Halbwertszeit von 12 Stunden, unabhängig von der verabreichten Dosis.

Piribedil wird extensiv in der Leber metabolisiert und zum größten Teil im Urin eliminiert: 75 % des absorbierten Piribedils wird über die Nieren, hauptsächlich in Form von Metaboliten, ausgeschieden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien bei verschiedenen Spezies und wiederholter Gabe auf oralem, i.v.-, i.m.- und i.p.-Wege ergaben, dass eine systemische Toxizität hauptsächlich mit Symptomen des Zentralnervensystems in Verbindung steht (Hypoaktivität, Erbrechen, Krämpfe).

#### Chronische Toxizität

Eine chronische Toxizitätsstudie bei Affen ergab keine funktionalen oder morphologischen Veränderungen. Präklinische Effekte wurden nur bei verabreichten Mengen festgestellt, die so weit über der maximalen für den Menschen vorgesehenen Dosierung lagen, dass sie für die klinische Anwendung wenig relevant sind.

#### Genotoxisches Potential

In den verschiedenen durchgeführten In-vitro- und In-vivo-Studien, welche unterschiedliche genetische Endpunkte umfassen, wurden keine Hinweise auf ein mögliches genotoxisches Potential von Piribedil gefunden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### *Tablettenkern:*

Povidon

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

# FACHINFORMATION

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Talkum

*Tablettenüberzug:*

Natriumhydrogencarbonat  
Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)  
Gebleichtes Wachs  
Titandioxid (E171)  
Ponceau-4R-Aluminiumsalz (E124)  
Polysorbat 80  
Povidon  
Saccharose (Sucrose)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Talkum

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30, 50, 60, 100 und 200 Retardtabletten in Blisterstreifen (PVC/Aluminium) im Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

INOPHA GmbH  
Genshagener Straße 37 a  
14974 Ludwigsfelde  
Deutschland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

2203797.00.00

# FACHINFORMATION

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels



## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. März 2021

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig