

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Разагилин Медисорб

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Разагилин Медисорб

Международное непатентованное или группировочное наименование: разагилин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: разагилина мезилат 1,56 мг (в пересчёте на разагилин 1,00 мг);

Вспомогательные вещества: маннитол, крахмал картофельный, крахмал прежелатинизированный, тальк, магния стеарат.

Описание: круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской с двух сторон.

Фармакотерапевтическая группа: противопаркинсонические препараты; дофаминергические средства; ингибиторы моноаминоксидазы типа В.

Код АТХ: N04BD02

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Разагилин является избирательным необратимым ингибитором моноаминоксидазы типа В (МАО-В), фермента, на 80% определяющего активность моноаминоксидазы в головном мозге и метаболизм дофамина. Разагилин в 30–80 раз более активен в отношении МАО-В, чем к другому типу этого фермента – МАО-А.

В результате ингибирующего действия препарата на МАО-В в центральной нервной системе (ЦНС) повышается уровень дофамина, снижается образование токсичных свободных радикалов, избыточное образование которых наблюдается у больных болезнью Паркинсона. Разагилин обладает также нейропротекторным действием.

В отличие от неизбирательных ингибиторов МАО, препарат в терапевтических дозах не блокирует метаболизм поступающих с пищей биогенных аминов (например, тирамина), в связи с чем не вызывает тирамин-обусловленного гипертензивного синдрома («сырный эффект»).

Фармакокинетика

Всасывание

Разагилин быстро всасывается после приема внутрь, максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигается через 0,5 часа. Абсолютная биодоступность препарата после однократного введения составляет около 36%. Пища не влияет на время достижения $C_{\max}$ разагилина в крови, однако, при потреблении жирной пищи $C_{\max}$ и площадь под кривой концентрации препарата (AUC) снижаются на 60% и 20% соответственно.

Фармакокинетика препарата имеет линейный характер в диапазоне доз 0,5–2 мг.

Распределение

Связь с белками плазмы крови колеблется от 60% до 70%.

Метаболизм

Разагилин почти полностью метаболизируется в печени. Биотрансформация осуществляется путем N-деалкилирования и/или гидроксирования с образованием основного биологически малоактивного метаболита – 1-аминоиндана, а также двух других метаболитов – 3-гидрокси-N-пропаргил-1-аминоиндана и 3-гидрокси-1-аминоиндана. Метаболизм препарата осуществляется при участии изоформы CYP1A2 системы цитохрома P450.

Выведение

Разагилин выводится преимущественно почками (более 60%) и в меньшей степени через кишечник (более 20%). Менее 1% введенной дозы препарата выделяется в неизменном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 0,6–2 часа.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Параметры фармакокинетики разагилина практически не меняются у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

При легкой степени печеночной недостаточности может наблюдаться повышение значений параметров AUC и $C_{\max}$ на 80% и 38%, а у пациентов с умеренными нарушениями функции печени эти параметры достигают более 500% и 80% соответственно.

Показания к применению

- лечение болезни Паркинсона (в виде монотерапии или комбинированной терапии с препаратами леводопы).

Противопоказания

- гиперчувствительность к разагилу и/или любому другому компоненту препарата;
- одновременное применение с другими ингибиторами МАО (в том числе лекарственными препаратами и пищевыми добавками, содержащими зверобой продырявленный), петидином.
Перерыв между отменой разагилина и началом терапии этими лекарственными препаратами должен составлять не менее 14 дней.

- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (классы В и С по шкале Чайлд-Пью);
- детский возраст до 18 лет (нет данных об эффективности и безопасности).

С осторожностью

Печеночная недостаточность легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью); одновременное применение с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (в том числе флуоксетином, флувоксамином), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), трициклическими и тетрациклическими антидепрессантами, мощными ингибиторами изофермента CYP1A2.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении разагилина у беременных женщин отсутствуют. Результаты исследований на животных не указывают на наличие прямого или косвенного нежелательного влияния на беременность, эмбриофетальное развитие, роды и постнатальное развитие. При необходимости применения разагилина у беременных необходимо соотнести ожидаемую пользу для матери и предполагаемый риск для плода.

В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать использования разагилина во время беременности.

Период грудного вскармливания

Согласно экспериментальным данным разагиллин ингибирует секрецию пролактина и, таким образом, может подавлять лактацию. Сведения о проникновении разагилина в грудное молоко отсутствуют. При необходимости применения разагилина в период грудного вскармливания необходимо соотнести ожидаемую пользу для матери и ребенка.

Способ применения и дозы

Принимают внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 1 мг 1 раз в сутки как при монотерапии, так и в комбинации с леводопой.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение разагилина у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени противопоказано.

При применении разагилина у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени следует соблюдать осторожность. Если на фоне лечения разагилином отмечается

прогрессирование печеночной недостаточности до средней степени, применение препарата следует прекратить.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

В клинических исследованиях наиболее часто выявлялись следующие нежелательные явления: при монотерапии – головная боль, депрессия, головокружение, грипп, ринит; при терапии в качестве вспомогательной к терапии леводопой – дискинезия, ортостатическая гипотензия, падения, боль в животе, тошнота, рвота, сухость во рту; в обоих режимах терапии – скелетно-мышечная боль, боли в спине и шее, артралгия.

В представленном ниже перечне описаны нежелательные реакции, о которых сообщалось с повышенной частотой в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, получавших 1 мг/сут разагилина.

Частота нежелательных реакций определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частоту возникновения нежелательных реакций невозможно оценить на основании имеющихся данных).

При применении в качестве монотерапии

Инфекции и инвазии: часто – грипп.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): часто – рак кожи.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – аллергия.

Нарушения метаболизма и питания: нечасто – снижение аппетита.

Психические нарушения: часто – депрессия, галлюцинации*; частота неизвестна – импульсивные расстройства*.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, нечасто – нарушение мозгового кровообращения; частота неизвестна – чрезмерная дневная сонливость, эпизоды внезапного засыпания, серотониновый синдром*.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: часто – вертиго.

Нарушения со стороны сердца: часто – стенокардия, нечасто – инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – гипертензия*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – ринит.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – вздутие живота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – дерматит, нечасто – везикулезно-буллезная сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – костно-мышечная боль, боль в шее, артрит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – позывы к мочеиспусканию.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – лихорадка, недомогание.

При применении в качестве вспомогательной терапии

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто – меланома кожи*.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение аппетита.

Психические нарушения: часто – галлюцинации*, кошмарные сновидения; нечасто – спутанность сознания, импульсивные расстройства*.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – дискинезия, часто – дистония, синдром запястного канала, нарушение равновесия, нечасто – нарушение мозгового кровообращения; частота неизвестна – чрезмерная дневная сонливость, эпизоды внезапного засыпания, серотониновый синдром*.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – ортостатическая гипотензия*, частота неизвестна – гипертензия*.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – боль в животе, запор, тошнота и рвота, сухость во рту.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – артралгия, боль в шее.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – снижение массы тела.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: часто – падения.

При болезни Паркинсона возникают галлюцинации и спутанность сознания. Согласно пострегистрационному опыту указанные симптомы отмечались у пациентов с болезнью Паркинсона, получавших разагилин.

*- см. «Описание отдельных нежелательных реакций».

См. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Описание отдельных нежелательных реакций

Ортостатическая гипотензия

Имеются данные о том, что в слепых плацебо-контролируемых исследованиях сообщалось о случае тяжелой ортостатической гипотензии у одной пациентки (0,3%) в группе разагилина

(препарат применялся в качестве вспомогательной терапии); в группе плацебо не было отмечено ни одного. Данные клинических испытаний также свидетельствуют о том, что ортостатическая гипотензия возникает чаще всего в первые два месяца лечения разагилином и со временем уменьшается.

Гипертония

При применении разагилина в пострегистрационный период сообщалось о повышении артериального давления (АД), включая редкие случаи гипертонических кризов у пациентов, использующих в рационе питания продукты, богатые тирамином.

В пострегистрационном периоде сообщалось о случае повышения АД у пациента, применявшего офтальмологический вазоконстриктор тетрагидрозолин и одновременно получавшего лечение разагилином.

Импульсивное расстройство личности

Сообщалось о случаях повышения либидо, гиперсексуальности, игромании, компульсивной потребности покупать или приобретать, переедании и компульсивном переедании, клептомании, дерматилломании у пациентов, находящихся на лечении агонистами дофаминовых рецепторов и/или другими дофаминомиметиками. Аналогичная картина импульсивного расстройства личности наблюдалась в пострегистрационном периоде у пациентов, принимавших разагилин, которая характеризовалась компульсивным и импульсивным поведением, навязчивыми идеями.

Чрезмерная дневная сонливость и эпизоды внезапного сна

Чрезмерная дневная сонливость может возникать у пациентов, принимающих агонисты дофамина и/или другие дофаминергические препараты. Сообщалось о случаях подобной чрезмерной дневной сонливости на фоне лечения разагилином.

Сообщалось также о случаях внезапного засыпания во время выполнения пациентами обычных повседневных занятий на фоне применения разагилина с дофаминергическими препаратами. У некоторых пациентов перед засыпанием не было никаких предупреждающих признаков, таких как чрезмерная сонливость. В ряде случаев подобные события были зарегистрированы более 1 года после начала лечения.

Галлюцинации

При болезни Паркинсона возникают галлюцинации и спутанность сознания. Согласно пострегистрационному опыту указанные симптомы отмечались у пациентов с болезнью Паркинсона, получавших разагилин.

Серотониновый синдром

Имеются данные о клинических исследованиях разагилина, в которых одновременное применение его с флуоксетином или флувоксамином не допускалось. Однако были разрешены следующие антидепрессанты в указанных дозах: амитриптилин не более 50

мг/сут, тразодон не более 100 мг/сут, циталопрам не более 20 мг/сут, сертралин не более 100 мг/сут и пароксетин не более 30 мг/сут. Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях, поэтому необходимо проявлять осторожность при одновременном применении СИОЗС, СИОЗСН, трициклических/тетрациклических антидепрессантов и ингибиторов МАО.

В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях развития потенциально опасного для жизни серотонинового синдрома, проявляющегося возбуждением, спутанностью сознания, ригидностью, лихорадкой и миоклонусом у пациентов, получавших одновременно с разагилином антидепрессанты, меперидин (петидин), трамадол, метадон или пропоксифен.

Меланома

Имеются данные плацебо-контролируемых клинических исследований, где заболеваемость злокачественной меланомой кожи составила 2/380 (0,5%) в группе разагилина 1 мг, применявшегося в качестве вспомогательной терапии к терапии леводопой, против 1/388 (0,3%) заболеваемости в группе плацебо. Сообщалось также о случаях меланомы в пострегистрационном периоде (см. также раздел «Особые указания»).

Передозировка

Симптомы передозировки разагилином сходны с таковыми при передозировке неизбирательными ингибиторами МАО (артериальная гипертензия, постуральная гипотензия и так далее).

Лечение: специфического антидота нет. Промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение разагилина с другими ингибиторами МАО, в том числе с лекарственными препаратами и пищевыми добавками, содержащими зверобой продырявленный, противопоказано, так как существует риск развития тяжелого гипертонического криза вследствие неселективного ингибирования МАО.

Сообщалось о развитии серьезных нежелательных реакций при одновременном применении петидина и ингибиторов МАО, в том числе селективных ингибиторов МАО-В. Одновременное применение разагилина и петидина противопоказано.

Сообщалось о взаимодействии ингибиторов МАО и симпатомиметических лекарственных препаратов при их одновременном применении. В связи со свойством разагилина ингибировать МАО, одновременное применение разагилина с симпатомиметиками, такими как деконгестанты или комплексные противопростудные препараты для приема внутрь или для назального применения, содержащие эфедрин или псевдоэфедрин, не рекомендуется.

Сообщалось о взаимодействии декстрометорфана и неизбирательных ингибиторов МАО при их одновременном применении. Тем не менее, в связи со свойством разагилина ингибировать МАО, одновременное применение разагилина с декстрометорфаном и комбинированными лекарственными препаратами, его содержащими, не рекомендуется.

Следует избегать одновременного применения разагилина с флуоксетином или флувоксамином (см. раздел «Особые указания»).

Сообщалось о развитии серьезных нежелательных реакций при одновременном применении СИОЗС, СИОЗСН, трициклических и тетрациклических антидепрессантов с ингибиторами МАО. В связи со свойством разагилина ингибировать МАО, необходимо соблюдать осторожность при одновременном его применении с СИОЗС, СИОЗСН, трициклическими и тетрациклическими антидепрессантами.

У пациентов с болезнью Паркинсона, получающих разагилин в качестве вспомогательной терапии к длительной терапии леводопой, леводопы не оказывала значимого влияния на клиренс разагилина.

В исследованиях *in vitro* показано, что основным ферментом, участвующим в метаболизме разагилина является изофермент CYP1A2. Одновременное применение ципрофлоксацина и разагилина повышает AUC последнего на 83%. Одновременное применение разагилина и теофиллина (субстрата изофермента CYP1A2) не влияло на фармакокинетику ни одного из них. Таким образом, мощные ингибиторы изофермента CYP1A2 могут изменять плазменную концентрацию разагилина и требуют осторожного одновременного применения.

Существует риск того, что в связи с индукцией изофермента CYP1A2 у курящих пациентов, может уменьшаться концентрация разагилина в плазме крови.

Исследования *in vitro* показали, что разагилин в концентрации 1 мкг/мл (что эквивалентно концентрации, превышающей в 160 раз среднюю C_{max} (5,9–8,5 нг/мл) после многократного приема 1 мг разагилина пациентами с болезнью Паркинсона) не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP4A. Это свидетельствует о том, что терапевтические концентрации разагилина, скорее всего, не подвержены клинически значимому влиянию субстратов указанных изоферментов.

При одновременном применении энтакапона с разагилином клиренс последнего увеличивался на 28%.

Клинические исследования взаимодействия тирамина и разагилина у добровольцев и пациентов с болезнью Паркинсона (0,5–1 мг/сут разагилина или плацебо в качестве дополнительной терапии к леводопе в течение 6 месяцев без ограничения приема тирамина) показали, что какое-либо взаимодействие разагилина и тирамина отсутствует и разагилин можно безопасно применять без ограничения тирамина в рационе.

Особые указания

Необходимо иметь в виду, что такие симптомы, как галлюцинации и растерянность, которые появляются на фоне лечения разагилином, могут быть рассмотрены и как проявление болезни Паркинсона, и как нежелательные реакции разагилина (см. раздел «Побочное действие»).

Одновременное применение разагилина с другими лекарственными препаратами

Следует избегать одновременного применения разагилина и флуоксетина или флувоксамина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Интервал между отменой флуоксетина и началом лечения разагилином должен составлять 5 недель, а между отменой разагилина и началом приема флуоксетина или флувоксамина – 14 дней.

Одновременное применение разагилина с декстрометорфаном, с симпатомиметиками или комплексными противопростудными препаратами для приема внутрь или для назального применения, содержащие эфедрин или псевдоэфедрин, не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Одновременное применение разагилина и леводопы

Поскольку разагилин потенцирует действие леводопы, нежелательные реакции леводопы могут усиливаться, что приведет к ухудшению имеющейся дискинезии. Снижение дозы леводопы может ослабить данную нежелательную реакцию.

Имеются сообщения о возникновении артериальной гипотензии при одновременном приеме разагилина с леводопой. Пациенты с болезнью Паркинсона особенно восприимчивы к нежелательным реакциям, связанным с артериальной гипотензией из-за существующих проблем с походкой.

Меланома

Результаты ретроспективного когортного исследования указывают на возможное повышение риска возникновения меланомы при применении разагилина, в особенности у пациентов, принимающих разагилин в течение длительного времени и/или получающих более высокую суммарную дозу разагилина. Любое изменение кожи должно быть в обязательном порядке осмотрено специалистом. Поэтому пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу при обнаружении нового или изменения существующего поражения кожи.

Расстройства контроля импульсивного поведения

Сообщалось о случаях импульсивного расстройства личности у пациентов, получавших лечение агонистами дофаминовых рецепторов и/или другими дофаминомиметиками. Те же расстройства наблюдались в пострегистрационном периоде у пациентов, принимавших разагилин (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо наблюдать за пациентами в связи с возможностью развития импульсивного расстройства личности. Пациенты и лица, осуществляющие уход, должны быть информированы о возможности развития нарушений со стороны поведения у пациентов, принимающих разагилин, включая компульсивное

поведение, навязчивые идеи, игроманию, повышение либидо, гиперсексуальность, импульсивное поведение и компульсивные потребности покупать или приобретать.

Нарушение функции печени

Необходимо с осторожностью применять разагилин у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести. Применения разагилина у пациентов с умеренным нарушением функции печени не рекомендуется. В случае изменения степени тяжести печеночной недостаточности с легкой на среднюю, применение разагилина необходимо прекратить (см. раздел «Фармакологические свойства» («Фармакокинетика»)).

Чрезмерная дневная сонливость и эпизоды внезапного сна

Разагилин может вызвать чрезмерную сонливость в дневное время и иногда, особенно при использовании с дофаминергическими препаратами, эпизоды внезапного засыпания. Пациенты должны быть проинформированы об этом.

Пациентов также следует предупредить о возможных аддитивных эффектах седативных препаратов, алкоголя или других депрессантов центральной нервной системы (например, бензодиазепинов, антипсихотиков, антидепрессантов) в сочетании с разагилином или при приеме сопутствующих лекарств, повышающих уровень разагилина в плазме крови (например, ципрофлоксацина).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Учитывая возможность появления значимых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы в период лечения разагилином, следует информировать пациентов о необходимости соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятия потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Пациенты с сонливостью и испытывавшие внезапное засыпание не должны управлять автотранспортом и заниматься потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

Таблетки 1 мг.

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 50 или 100 таблеток в банки полимерные для лекарственных средств (в комплекте с крышками) из полиэтилена низкого давления, или в банки полимерные из полиэтилена низкого давления или полипропилена с винтовой горловиной и крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления для витаминов и лекарственных средств.

На каждую банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или самоклеящуюся этикетку.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок по 7, 10, 14 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.08.2023 № 19419
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Акционерное общество «Медисорб»

Юридический адрес: 614101, Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1.

Адрес места осуществления производства:

Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 3.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Медисорб»

Юридический адрес: 614101, Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1.

Тел/факс: (342) 259-41-41

E-mail: info@medisorb.ru

www.medisorb.ru