

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РАЗАГИЛИН МЕДИСОРБ

Перед применением препарата полностью прочитайте инструкцию.

Храните инструкцию вместе с препаратом до окончания приема.

Регистрационный номер: ЛП-004820

Торговое наименование препарата: Разагилин Медисорб

Международное непатентованное наименование: разагилин

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку:

действующее вещество: разагилина мезилат 1,56 мг (в пересчете на разагилин 1,00 мг);

вспомогательные вещества: маннитол, крахмал картофельный, крахмал желатинизированный, тальк, магния стеарат.

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

Фармакотерапевтическая группа: противопаркинсонический препарат – селективный ингибитор моноаминоксидазы (МАО) типа В.

Код АТХ: N04BD02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противопаркинсоническое средство, ингибитор моноаминоксидазы (МАО). Разагилин – селективный необратимый ингибитор МАО типа В, фермента, на 80% определяющего активность МАО в головном мозге и метаболизм дофамина. Разагилин в 30-80 раз активнее в отношении МАО типа В, чем МАО типа А.

В результате ингибирующего действия препарата на МАО типа В в центральной нервной системе (ЦНС) повышается уровень дофамина, снижается образование токсичных свободных радикалов, избыточное образование которых наблюдается при болезни Паркинсона. Разагилин обладает также нейротропным действием.

В отличие от неселективных 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 (С_{max}) в плазме крови достигается через 0,5 ч. Абсолютная биодоступность препарата после однократного введения составляет около 36%. Пища не влияет на время достижения С_{max} разагилина в крови, однако при потреблении жирной пищи С_{max} и значение площади под кривой «концентрация – время» (AUC) снижаются на 60% и 20% соответственно.

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

Распределение

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

Метаболизм

Разагилин почти полностью метаболизируется в печени. Биотрансформация осуществляется путем N-деалкилирования и/или гидроксильирования 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 изофермента CYP1A2.

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 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Параметры фармакокинетики разагилина практически не меняются у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени.

При печеночной недостаточности легкой степени может наблюдаться повышение значений параметров AUC и С_{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 разагилину 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

Данные применения разагилина у беременных женщин отсутствуют. Результаты исследования на животных не указывают на наличие прямого или косвенного нежелательного влияния на беременность, эмбриональное

развитие, роды и постнатальное развитие. При необходимости применения разагилина у беременных необходимо соотносить ожидаемую пользу для матери и предполагаемый риск для плода.

Согласно экспериментальным данным разагилин 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 соотносить 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.

Пожилые пациенты

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

Частота нежелательных реакций, классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100, < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$); редко ($\geq 1/10000, < 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частоту возникновения нежелательных реакций невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Монотерапия

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.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, нечисто – нарушение мозгового кровообращения.

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 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 метаболизма и питания: часто – снижение аппетита.

Психические нарушения: часто – галлюцинации, кошмарные сновидения, нечасто – спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – дискинезия, часто – дистония, синдром запястного канала, нарушение равновесия, нечасто – нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – ортостатическая гипотензия.

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.

О серьезных нежелательных реакциях, возникающих при одновременном применении СИОЗС, СИОЗСН, трициклических/тетрациклических антидепрессантов и ингибиторов МАО хорошо известно. В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях развития серотонинового синдрома, проявлявшегося в ажитации, спутанности сознания, ригидности, лихорадке и миклолонии, у пациентов одновременно принимавших антидепрессанты/СИОЗСН и разагилин.

Имеются данные о клинических исследованиях разагилина, в которых одно-

временное 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. В программе клинических исследований, в которой разагилин одновременно применялся с трициклическими антидепрессантами (115 пациентов) и СИОЗС/СИОЗСН (141 пациент), случаи серотонинового синдрома не отмечались.

При применении разагилина в пострегистрционный период сообщалось о повышении артериального давления (АД), включая редкие случаи гипертонических кризов, у пациентов, использующих в рационе питания неопределенное количество продуктов, богатых тирамином.

Известны случаи лекарственного взаимодействия при одновременном применении ингибиторов MAO с симпатомиметическими лекарственными препаратами.

В пострегистрционный период 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 и приобретать, переадресации и компульсивное переадресание у пациентов, находящихся на лечении агонистами дофаминовых рецепторов и/или другими дофаминомиметиками. Аналогичная картина импульсивного расстройства личности наблюдалась в пострегистрционный период у пациентов, принимавших разагилин, которая характеризовалась компульсивным и импульсивным поведением, навязчивыми идеями.

Важно сообщить о подозреваемых нежелательных реакциях с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения пользы и риска лекарственного препарата. Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу, работнику аптеки или производителю. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Передозировка

Симптомы передозировки разагилина сходны с таковыми при передозировке неселективными ингибиторами MAO (в т.ч. артериальная гипертензия, постуральная гипотензия).

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия. Специфического антидота нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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

Сообщалось о взаимодействии ингибиторов MAO и симпатомиметических лекарственных препаратов при их одновременном применении. В связи со свойством разагилина ингибировать MAO 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 MAO при их одновременном применении. В связи со свойством разагилина ингибировать MAO одновременное применение разагилина с декстрометорфаном и комбинарованными лекарственными препаратами, его содержащими, не рекомендуется.

Следует избегать одновременного применения разагилина с флуоксетином или флувоксамином. Перерыв между отменой разагилина и началом терапии этими препаратами должен составлять не менее 14 дней. После прекращения лечения флуоксетином или флувоксамином (длительный период полувыведения) и началом лечения разагилином должно пройти не менее 5 недель.

Сведения об одновременном применении СИОЗС/СИОЗСН и разагилина в клинических исследованиях представлены в разделе «Побочное действие». Сообщалось о развитии серьезных нежелательных реакций при одновременном применении СИОЗС, СИОЗСН, трициклических и тетрациклических антидепрессантов с ингибиторами MAO.

В связи со свойством разагилина ингибировать MAO необходимо соблюдать осторожность при одновременном его применении с СИОЗС, СИОЗСН, трициклическими и тетрациклическими антидепрессантами.

У пациентов с болезнью Паркинсона, длительно получающих леводопу, в качестве вспомогательной терапии, леводопа 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 теофилина (субстрата изофермента CYP1A2) не влияло на фармакокинетику ни на одного из них. Таким образом, мощные ингибиторы изофермента CYP1A2 могут изменять плазменную концентрацию разагилина и требуют осторожного одновременного применения.

Существует риск развития 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,

CYP2A19, 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 увеличивается клиренс последнего 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 можно безопасно применять без ограничения тирамина в рационе.

Особые указания

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.

Сообщалось о случаях импульсивного расстройства личности у пациентов, получавших лечение агонистами дофаминовых рецепторов и/или другими дофаминомиметиками. Те же расстройства наблюдались в пострегистрционный период у пациентов, принимавших разагилин. 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 или компульсивные потребности покупать или приобретать.

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

Имеются данные о том, что болезнь Паркинсона, а не применение какого-либо лекарственного препарата, в том числе разагилина, является фактором риска развития рака кожи, в частности меланомы (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо предупреждать пациента о необходимости обращаться к врачу при появлении каких-либо патологических изменений кожи. 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»).

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»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами

Изучение влияния разагилина на способность управления транспортными средствами и механизмами не проводилось.

Однако, учитывая возможность появления значимых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, в период лечения препаратом следует информировать пациентов о необходимости соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций до тех пор, пока они не удостоверятся, что препарат не оказывает негативного влияния.

Форма выпуска

Таблетки 1 мг

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку

По 30, 50 или 100 таблеток в банки полимерные с крышкой.

Каждую банку или 1, 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте

Срок годности

3 года

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Производитель:

Акционерное общество «Медисорб»

Юридический адрес:

614113, Россия, г. Пермь,

ул. Гальперина, 6

Адрес места осуществления

производства: 614113, г. Пермь,

ул. Причальная, д.16

Организация, принимающая

претензии от потребителей:

АО «Медисорб» 614113, Россия,

г. Пермь, ул. Гальперина, 6

Тел./факс: (342) 259-41-41;

E-mail: info@medisorb.ru

www.medisorb.ru

 **МЕДИСОРБ**