

НД РБ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

9896 - 2024

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПАРЛИН, таблетки 1 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка содержит 1 мг разагилина (в виде разагилина мезилата).

Лекарственный препарат содержит маннитол.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Круглые плоские таблетки белого цвета, с риской на одной стороне.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат ПАРЛИН показан к применению у взрослых для лечения идиопатической болезни Паркинсона (БП) в качестве монотерапии (без леводопы) или в качестве вспомогательной терапии (с леводопой) у пациентов с флуктуациями в конце дозы.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза разагилина составляет 1 мг (одна таблетка препарата ПАРЛИН) один раз в сутки, с леводопой или без неё.

Пациенты пожилого возраста

Для пожилых пациентов изменение дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с печёночной недостаточностью

Разагилин противопоказан пациентам с тяжёлой печёночной недостаточностью (см. раздел 4.3). Следует избегать использования разагилина у пациентов с умеренной печёночной недостаточностью. Следует соблюдать осторожность при начале лечения разагилином у пациентов с лёгкой печёночной недостаточностью. В случае, если у пациентов прогрессирует печёночная недостаточность от лёгкой до умеренной степени, приём разагилина следует прекратить (см. раздел 4.4 и 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Особых мер предосторожности у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность разагилина у детей и подростков не установлены. Не существует релевантного использования разагилина в педиатрической популяции при показаниях к болезни Паркинсона.

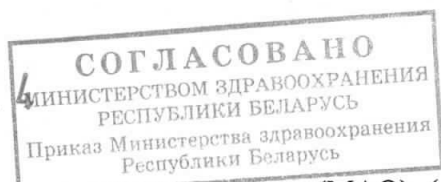
Способ применения

Для перорального применения.

Препарат ПАРЛИН можно принимать независимо от приёма пищи.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или каким-либо вспомогательным веществам (см. раздел 6.1).



Одновременное применение с другими ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) (в том числе лекарственными препаратами и натуральными продуктами без назначения, например, зверобой продырявленный) или петидином (см. раздел 4.5). Перерыв между отменой разагилина и началом терапии ингибиторами МАО или петидином должен составлять не менее 14 дней.

Печёночная недостаточность тяжёлой степени.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Одновременное применение разагилина с другими лекарственными препаратами

Следует избегать одновременного использования разагилина и флуоксетина или флувоксамина (см. раздел 4.5). Между прекращением приёма флуоксетина и началом лечения разагилином должно пройти не менее пяти недель. Между прекращением приёма разагилина и началом лечения флуоксетином или флувоксамином должно пройти не менее 14 дней.

Не рекомендуется одновременное применение разагилина и декстрометорфана или симпатомиметиков, таких как присутствуют в деконгестантах или противопростудных препаратах для приёма внутрь или назального применения, содержащих эфедрин или псевдоэфедрин (см. раздел 4.5).

Одновременное применение разагилина и леводопы

Разагиллин усиливает эффекты леводопы, поэтому нежелательные реакции леводопы могут усилиться, а существующая дискинезия усугубиться. Уменьшение дозы леводопы может ослабить данную нежелательную реакцию.

Были получены сообщения о гипотензивном эффекте при одновременном применении разагилина с леводопой. Пациенты с болезнью Паркинсона особенно подвержены нежелательным реакциям гипотензии из-за существующих проблем с походкой.

Дофаминэргический эффект

Чрезмерная сонливость в дневное время (ЧСДВ) и эпизоды внезапного засыпания (ВЗ)

Разагиллин может вызывать сонливость в дневное время, дремоту, и, изредка, особенно при использовании с другими дофаминэргическими лекарственными препаратами – засыпание во время активности повседневной жизни. Пациентов следует проинформировать об этом эффекте и посоветовать проявлять осторожность во время управления транспортными средствами или при работе с механизмами в ходе терапии разагилином. Пациентам, у которых наблюдалась сонливость и/или эпизод внезапного засыпания, следует воздержаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами (см. раздел 4.7).

Расстройства импульсивного контроля (РИК)

РИК могут возникнуть у пациентов, получавших агонисты дофамина и/или дофаминэргические препараты. Схожие сообщения о РИК также были получены в постмаркетинговом периоде при приёме разагилина. Пациенты должны регулярно контролироваться на наличие развития расстройств импульсивного контроля. Пациенты и опекуны должны быть осведомлены о поведенческих симптомах расстройства импульсивного контроля, которые наблюдались у пациентов, получавших разагиллин, включая случаи компульсивного побуждения, навязчивые мысли, патологическое влечение к азартным играм, повышенное либидо, гиперсексуальность, импульсивное поведение и компульсивные расходы или покупки.

Меланома

В ходе программы клинических исследований возникновение случаев меланомы указало на рассмотрение возможной связи с разагилином. Собранные данные предполагают, что болезнь Паркинсона, а не любые лекарственные препараты, в частности, связана с более высоким

риском рака кожи (не только меланомы). Любые подозрительные поражения кожи должны быть оценены специалистом.

Печёночная недостаточность

С осторожностью следует начинать лечение разагилином у пациентов с лёгкой печёночной недостаточностью. Следует избегать использования разагилина у пациентов с умеренной печёночной недостаточностью. В случае если печёночная недостаточность прогрессирует от лёгкой до умеренной степени тяжести, лечение разагилином должно быть прекращено (см. раздел 5.2).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы МАО

Одновременное применение разагилина с другими ингибиторами МАО (в том числе лекарственными препаратами и натуральными продуктами без назначения, например, зверобой продырявленный) противопоказано, т.к. существует риск неселективного ингибирования МАО, которое может привести к развитию гипертонического криза (см. раздел 4.3).

Петидин

Сообщалось о развитии серьёзных нежелательных реакций при одновременном применении петидина и ингибиторов МАО, в т.ч. другого селективного ингибитора МАО-В. Одновременное применение разагилина и петидина противопоказано (см. раздел 4.3).

Симпатомиметические лекарственные препараты

Были получены сообщения с ингибиторами МАО о лекарственном взаимодействии при одновременном применении симпатомиметических лекарственных препаратов. Таким образом, в связи со свойством разагилина ингибировать МАО, одновременное применение разагилина с симпатомиметиками, такими как присутствуют в деконгестантах или противопростудных препаратах для приёма внутрь или назального применения, содержащих эфедрин или псевдоэфедрин, не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Декстрометорфан

Сообщалось о лекарственном взаимодействии декстрометорфана и неселективных ингибиторов МАО при их одновременном применении. Таким образом, в связи со свойством разагилина ингибировать МАО, одновременное применение разагилина и декстрометорфана не рекомендуется (см. раздел 4.4).

СИОЗСН/СИОЗС/трициклические и тетрациклические антидепрессанты

Следует избегать одновременного применения разагилина с флуоксетином или флувоксамином (см. раздел 4.4).

Об одновременном применении разагилина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) / селективными ингибиторами обратного захвата серотонина-норэпинефрина (СИОЗСН) в клинических исследованиях см. в разделе 4.8.

Сообщалось о развитии серьёзных нежелательных реакций при одновременном применении СИОЗС, СИОЗСН, трициклических и тетрациклических антидепрессантов с ингибиторами МАО. Таким образом, в связи со свойством разагилина ингибировать МАО, необходимо соблюдать осторожность при одновременном его применении с антидепрессантами.

Лекарственные препараты, оказывающие влияние на активность CYP1A2

Исследования метаболизма *in vitro* показали, что основным ферментом, участвующим в метаболизме разагилина, является цитохром P450 1A2 (CYP1A2).

Ингибиторы CYP1A2

Одновременное применение разагилина и ципрофлоксацина (ингибитор CYP1A2) повышает AUC разагилина на 83%. Одновременное применение разагилина и теофиллина (субстрат 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.

Индукторы CYP1A2

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

Прочие изоферменты цитохрома P450

Исследования *in vitro* показали, что разагиллин в концентрации 1 мкг/мл (что эквивалентно концентрации, превышающей в 160 раз среднюю C_{max} (~ 5,9 – 8,5 нг/мл) после многократного приёма 1 мг разагилина пациентами с болезнью Паркинсона) не ингибирует изоферменты цитохрома P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP4A. Данные результаты показывают, что терапевтические концентрации разагилина маловероятно вызывают любые клинически значимые интерференции с субстратами данных ферментов (см. раздел 5.3).

Леводопа и прочие лекарственные препараты для лечения болезни Паркинсона

Отсутствует клинически значимый эффект лечения с помощью леводопы на клиренс разагилина у пациентов с болезнью Паркинсона, получавших разагиллин в качестве вспомогательной терапии к длительному лечению леводопой.

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

Взаимодействие тирамин/разагиллин

Результаты пяти провокационных исследований тирамина (у добровольцев и пациентов с болезнью Паркинсона), вместе с результатами домашнего мониторинга артериального давления после приёма пищи (у 464 пациентов, проходивших лечение 0,5 или 1 мг/сутки разагилина или плацебо в качестве вспомогательной терапии к леводопе в течение шести месяцев без ограничений тирамина), и тот факт, что не было получено сообщений о взаимодействии тирамина/разагилина в клинических исследованиях, проводимых без ограничения тирамина, показывают, что разагиллин можно безопасно применять без пищевых ограничений тирамина.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет данных о применении разагилина у беременных женщин. Исследования на животных не указывают на прямые или косвенные вредные воздействия в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать использования разагилина во время беременности.

Кормление грудью

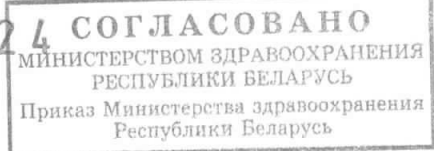
Доклинические данные указывают на то, что разагиллин ингибирует выработку пролактина и, следовательно, может подавлять лактацию.

Неизвестно, выделяется ли разагиллин в молоко человека. Следует соблюдать осторожность при применении разагилина кормящей матерью.

Фертильность

Данные о влиянии разагилина на фертильность у людей отсутствуют. Доклинические данные показывают, что разагиллин не влияет на фертильность.

9896 - 2024



4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Разагилин может оказывать серьёзное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами у пациентов, испытывающих сонливость/эпизоды внезапного засыпания.

Пациенты должны быть предупреждены об осторожности в использовании опасных механизмов, в том числе транспортных средств, пока у них не появится уверенность, что препарат ПАРЛИН не оказывает на них отрицательного воздействия.

Пациентов, получающих разагилин и испытывающих сонливость и/или эпизоды внезапного засыпания, необходимо информировать о необходимости воздерживаться от управления транспортными средствами или участия в мероприятиях, в которых ухудшение бдительности может нести угрозу серьёзных травм или смерти (например, работа с механизмами) самому пациенту или другим людям, до получения достаточного опыта применения разагилина и других дофаминергических препаратов и определения наличия или отсутствия отрицательного влияния на их умственную и/или двигательную активность.

Если повышенная сонливость или новые эпизоды засыпания во время активности повседневной жизни (например, просмотр телевизора, пассажир в машине и т.д.) появляются в любое время во время лечения, то пациентам не рекомендуется управление транспортным средством или участие в потенциально опасных действиях.

Пациенты не должны управлять транспортным средством, работать с механизмами или на высоте во время лечения, если они ранее испытывали сонливость и/или эпизоды внезапного засыпания без предупреждения до использования разагилина.

Пациентов следует предупредить о возможном усилении эффектов седативных лекарственных препаратов, алкоголя или других депрессантов центральной нервной системы (например, бензодиазепины, антипсихотические препараты, антидепрессанты) при их комбинированном применении с разагилином или при приёме сопутствующих препаратов, повышающих концентрации разагилина в плазме (например, ципрофлоксацин) (см. раздел 4.4).

4.8 Нежелательные реакции

Краткое описание профиля безопасности

В клинических исследованиях у пациентов с болезнью Паркинсона наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями являлись:

головная боль, депрессия, головокружение и грипп (грипп и ринит) при монотерапии; дискинезия, ортостатическая гипотензия, падения, боль в животе, тошнота и рвота, а также сухость во рту при вспомогательной терапии к лечению леводопой; мышечно-скелетная боль, боли в спине и шее, а также артралгия при обоих режимах терапии. Эти нежелательные реакции не приводили к повышению частоты отмены лекарственного препарата.

Сводная таблица нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены далее в Таблицах 1 и 2 по системно-органным классам и частоте посредством следующего правила: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), неизвестно (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Монотерапия



Приведённый ниже список включает нежелательные реакции, которые сообщались с более высокой частотой возникновения в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, получавших разагилин в дозе 1 мг/сутки.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Неизвестно
Инфекционные и паразитарные заболевания		Грипп		
Доброкачественные, злокачественные и неутончённые новообразования, включая кисты и полипы		Карцинома кожи		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Лейкопения		
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергия		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			Снижение аппетита	
Нарушения психики		Депрессия, галлюцинации*		Расстройства импульсивного контроля*
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль		Нарушение мозгового кровообращения	Серотониновый синдром*, чрезмерная сонливость в дневное время (ЧСДВ) и эпизоды внезапного засыпания (ВЗ)*
Нарушения со стороны органа зрения		Конъюнктивит		
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия		Головокружение		
Нарушения со стороны сердца		Стенокардия	Инфаркт миокарда	
Нарушения со стороны сосудов				Гипертензия*

9896 - 2024

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

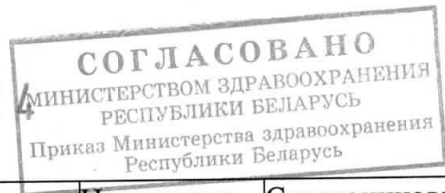
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Ринит		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Метеоризм		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Дерматит	Везикулезно-буллёзная сыпь	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Мышечно-скелетная боль, боль в шее, артрит		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Императивный позыв к мочеиспусканию		
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Лихорадка, недомогание		

*См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций»

Вспомогательная терапия

Приведённый ниже список включает нежелательные реакции, которые сообщались с более высокой частотой возникновения в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, получавших разагилин в дозе 1 мг/сутки.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Неизвестно
Доброкачественные, злокачественные и неутончённые новообразования			Меланома кожи*	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Снижение аппетита		
Нарушения психики		Галлюцинации*, необычные сновидения	Спутанность сознания	Расстройства импульсивного контроля*



Нарушения со стороны нервной системы	Дискинезия	Дистония, синдром запястного канала, нарушение равновесия	Нарушение мозгового кровообращения	Серотониновый синдром*, чрезмерная сонливость в дневное время (ЧСДВ) и эпизоды внезапного засыпания (ВЗ)*
Нарушения со стороны сердца			Стенокардия	
Нарушения со стороны сосудов		Ортостатическая гипотензия*		Гипертензия*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе, запор, тошнота и рвота, сухость во рту		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь		
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*		Артралгия, боль в шее		
Исследования		Снижение веса		
Травмы, отравления и осложнения процедур		Падения		
*См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций»				

Описание отдельных нежелательных реакций

Ортостатическая гипотензия

В слепых плацебо-контролируемых исследованиях тяжёлая ортостатическая гипотензия была отмечена у одного субъекта (0,3%) в группе разагилина (дополнительные исследования), ни у одного субъекта в группе плацебо. Данные клинических исследований также свидетельствуют о том, что ортостатическая гипотензия чаще всего возникает в первые два месяца лечения разагилином и имеет тенденцию к снижению с течением времени.

Гипертензия

Разагилин селективно ингибирует МАО-В и не связан с повышенной чувствительностью к тирамину в указанной дозе (1 мг/сутки). В слепых плацебо-контролируемых исследованиях (монотерапия и вспомогательная терапия) тяжёлая гипертензия не отмечалась ни у одного субъекта в группе разагилина. В постмаркетинговый период у пациентов, принимающих разагилин, были зарегистрированы случаи повышенного артериального давления, включая редкие серьёзные случаи гипертонического криза, связанного с приёмом неизвестного количества продуктов, богатых тирамином. В постмаркетинговый период был один случай повышенного артериального давления у пациента, использующего офтальмологический вазоконстриктор тетрагидрозолина гидрохлорид при приёме разагилина.



Расстройства импульсивного контроля

Один случай гиперсексуальности был зарегистрирован в плацебо-контролируемом исследовании при монотерапии. При постмаркетинговом воздействии с неизвестной частотой сообщалось следующее: компульсивное побуждение, компульсивный шоппинг, дерматилломания, синдром дисрегуляции дофамина, расстройство импульсивного контроля, импульсивное поведение, kleptomania, кража, навязчивые мысли, обсессивно-компульсивное расстройство, стереотипия, азартные игры, патологическое влечение к азартным играм, повышенное либидо, гиперсексуальность, психосексуальное расстройство, сексуально неподобающее поведение. Половина зарегистрированных случаев РИК были оценены как серьезные. Только единичные случаи сообщений не прошли на момент их сообщения.

Чрезмерная сонливость в дневное время (ЧСДВ) и эпизоды внезапного засыпания (ВЗ)

Чрезмерная сонливость в дневное время (гиперсомния, вялость, седативный эффект, приступы сна, сонливость, внезапное засыпание) может наблюдаться у пациентов, получающих агонисты дофамина и/или другие дофаминергические препараты. Схожая схема чрезмерной сонливости в дневное время была отмечена в постмаркетинговый период разагилина.

Сообщалось о случаях, когда пациенты, получавшие разагиллин и другие дофаминергические лекарственные препараты, засыпали во время активности повседневной жизни. Хотя многие из этих пациентов отмечали сонливость во время приёма разагилина с другими дофаминергическими лекарственными препаратами, некоторые чувствовали, что у них не было предупреждающих признаков, таких как чрезмерная сонливость, и полагали, что они были начеку непосредственно перед событием. Некоторые из этих событий были зарегистрированы более чем через 1 год после начала лечения.

Галлюцинации

Болезнь Паркинсона связана с симптомами галлюцинаций и спутанности сознания. В постмаркетинговом периоде эти симптомы также наблюдались у пациентов с болезнью Паркинсона, получавших разагиллин.

Серотониновый синдром

Клинические исследования разагилина не позволили одновременно использовать флуоксетин или флувоксамин с разагилином, но в исследованиях разагилина были разрешены следующие антидепрессанты и дозы: амитриптилин ≤ 50 мг/сутки, тразодон ≤ 100 мг/сутки, циталопрам ≤ 20 мг/сутки, сертралин ≤ 100 мг/сутки и пароксетин ≤ 30 мг/сутки (см. раздел 4.5).

В постмаркетинговом периоде пациенты, получавшие антидепрессанты, меперидин, трамадол, метадон или пропоксифен одновременно с разагилином, сообщали о случаях потенциально опасного для жизни серотонинового синдрома, связанного с возбуждением, спутанностью сознания, ригидностью, гипертермией и миоклонусом.

Злокачественная меланома

Частота возникновения меланомы кожи в плацебо-контролируемых клинических исследованиях составляла 2/380 (0,5%) в группе разагилина в дозе 1 мг в качестве вспомогательной терапии к леводопе против частоты возникновения 1/388 (0,3%) в группе плацебо. В постмаркетинговом периоде были зарегистрированы дополнительные случаи злокачественной меланомы. Эти случаи были признаны серьезными во всех сообщениях.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых 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. В Республике Беларусь рекомендуется сообщать о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь», <http://www.rceth.by>)).

4.9 Передозировка

Симптомы

После передозировки разагилина в дозах от 3 мг до 100 мг наблюдались симптомы, такие как гипомания, гипертонический криз и серотониновый синдром.

Передозировка может быть связана со значительным подавлением как MAO-A, так и MAO-B. В исследовании с однократным введением здоровые добровольцы получали 20 мг/сутки, и в десятидневном исследовании здоровые добровольцы получали 10 мг/сутки. Нежелательные реакции были лёгкими или умеренными, и не связанными с лечением разагилином. В исследовании с повышением дозы у пациентов на длительной терапии леводопой, получавших 10 мг/сутки разагилина, были получены сообщения о сердечно-сосудистых нежелательных реакциях (включая гипертензию и постуральную гипотензию), которые прошли после прекращения лечения. Данные симптомы могут напоминать таковые, наблюдаемые с неселективными ингибиторами MAO.

Лечение

Специфического антидота нет. В случае передозировки, пациенты должны находиться под контролем и показана соответствующая симптоматическая и поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противопаркинсонический препарат, ингибитор моноаминоксидазы типа B.

Код АТХ: N04BD02

Механизм действия

Показано, что разагилин является мощным, необратимым селективным ингибитором MAO-B, который может вызывать повышение внеклеточного уровня дофамина в стриатуме. Повышенный уровень дофамина и последующее повышение дофаминергической активности, вероятно, будут способствовать благоприятным эффектам разагилина, наблюдаемым на моделях дофаминергической моторной дисфункции.

1-аминоиндан является активным основным метаболитом и не является ингибитором MAO-B.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность разагилина была установлена в трёх исследованиях: в качестве монотерапии в исследовании I и в качестве вспомогательной терапии к леводопе в исследованиях II и III.

Монотерапия

В исследовании I, 404 пациента были случайным образом распределены для приёма плацебо (138 пациентов), разагилина 1 мг/сутки (134 пациента) или разагилина 2 мг/сутки (132 пациента), лечение проводилось в течение 26 недель, активный препарат сравнения отсутствовал.

В этом исследовании, основным показателем эффективности было изменение по сравнению с исходным уровнем в общем показателе Унифицированной шкалы оценки болезни



Паркинсона (UPDRS, части I-III). Разница между средним изменением от исходного уровня до 26 недели/прекращения (LOCF, последнее наблюдение перенесено вперед) была статистически значимой (UPDRS, части I-III: для разагилина 1 мг по сравнению с плацебо - 4,2, 95% ДИ [-5,7, - 2,7]; $p < 0,0001$; для разагилина 2 мг по сравнению с плацебо -3,6, 95% ДИ [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$, UPDRS Motor, часть II: для разагилина 1 мг по сравнению с плацебо - 2,7, 95% ДИ [-3,87, -1,55], $p < 0,0001$; для разагилина 2 мг по сравнению с плацебо -1,68, 95% ДИ [-2,85, -0,51], $p = 0,0050$). Действие было очевидным, хотя его величина была скромной в данной популяции пациентов с лёгким заболеванием. Было отмечено значительное и благоприятное влияние на качество жизни (оценка по шкале PD-QUALIF).

Вспомогательная терапия

В исследовании II, пациенты были случайным образом распределены для приёма плацебо (229 пациентов), разагилина 1 мг/сутки (231 пациент) или ингибитора катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), энтакапона, 200 мг, принимаемого вместе с запланированными дозами леводопы (ЛД)/ингибитора декарбоксилазы (227 пациентов), лечение проводилось в течение 18 недель.

В исследовании III, пациенты были случайным образом распределены для приёма плацебо (159 пациентов), разагилина 0,5 мг/сутки (164 пациента) или разагилина 1 мг/сутки (149 пациентов), лечение проводилось в течение 26 недель.

В обоих исследованиях основным показателем эффективности было изменение от исходного уровня до периода лечения в среднем количестве часов, проведённых в «выключенном» состоянии в течение дня (определено по «24-часовым» домашним дневникам, заполняемым в течение 3 дней до каждого из оценочных визитов).

В исследовании II, средняя разница в количестве часов, проведённых в «выключенном» состоянии по сравнению с плацебо, составила -0,78 ч, 95% ДИ [-1,18, -0,39], $p = 0,0001$. Среднее общее ежедневное уменьшение времени в «выключенном» состоянии было аналогичным в группе энтакапона (-0,80 ч, 95% ДИ [-1,20, -0,41], $p < 0,0001$) с тем, что наблюдалось в группе разагилина 1 мг. В исследовании III, средняя разница по сравнению с плацебо составила -0,94 ч, 95% ДИ [-1,36, -0,51], $p < 0,0001$. Также было статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо в группе разагилина 0,5 мг, однако величина улучшения была ниже. Надёжность результатов для первичной конечной точки эффективности была подтверждена в совокупности дополнительных статистических моделей и была продемонстрирована в трёх группах (ITT популяция, протокольная популяция и завершившие).

Вторичные показатели эффективности включали глобальные оценки улучшения со стороны эксперта, показатели субшкалы активности повседневной жизни (ADL), когда в «выключенном» состоянии и UPDRS Motor во «включённом» состоянии. Рازагиллин оказал статистически значимую пользу по сравнению с плацебо.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

Разагиллин быстро всасывается, достигая пиковой концентрации в плазме (C_{max}) примерно через 0,5 часа. Абсолютная биодоступность разовой дозы разагилина составляет около 36%.

Пища не влияет на T_{max} разагилина, хотя C_{max} и экспозиция (AUC) снижаются примерно на 60% и 20%, соответственно, когда лекарственный препарат принимается с пищей с высоким содержанием жира. Поскольку AUC существенно не затронут, разагиллин можно принимать с пищей или без неё.

Распределение



Средний объём распределения после разовой дозы разагилина внутривенно составляет 243 л. Связывание с белками плазмы после однократного перорального применения разагилина, меченного ^{14}C , составляет приблизительно от 60 до 70%.

Биотрансформация

Разагилин подвергается почти полной биотрансформации в печени до экскреции. Метаболизм разагилина протекает по двум основным путям: N-деалкилирование и/или гидроксילирование с образованием: 1-аминоиндана, 3-гидрокси-N-пропаргил-1-аминоиндана и 3-гидрокси-1-аминоиндана. Эксперименты *in vitro* показывают, что оба пути метаболизма разагилина зависят от системы цитохрома P450, причём CYP1A2 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме разагилина. Было также установлено, что конъюгация разагилина и его метаболитов является основным путём выведения с образованием глюкуронидов. Эксперименты *ex vivo* и *in vitro* демонстрируют, что разагилин не является ни ингибитором, ни индуктором основных ферментов CYP450 (см. раздел 4.5).

Выведение

После перорального применения разагилина, меченного ^{14}C , выведение происходило главным образом с мочой (62,6%) и во вторую очередь с калом (21,8%), с общим восстановлением дозы в 84,4% в течение 38 дней. Менее 1% разагилина выводится с мочой в виде неизменённого продукта.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика разагилина является линейной с дозой в диапазоне 0,5 - 2 мг у пациентов с болезнью Паркинсона. Его конечный период полувыведения составляет 0,6 - 2 часа.

Печёночная недостаточность

У субъектов с лёгкой печёночной недостаточностью AUC и C_{max} были увеличены на 80% и 38%, соответственно. У субъектов с умеренной печёночной недостаточностью AUC и C_{max} были увеличены на 568% и 83%, соответственно (см. раздел 4.4).

Почечная недостаточность

Фармакокинетические характеристики разагилина у субъектов с лёгкой (CL_{Cr} 50 - 80 мл/мин) и умеренной (CL_{Cr} 30 - 49 мл/мин) почечной недостаточностью были схожи со здоровыми субъектами.

Пожилой возраст

Возраст мало влияет на фармакокинетику разагилина у пожилых людей (>65 лет) (см. раздел 4.2).

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не показывают особой опасности для человека на основании стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности, канцерогенности, воспроизводства и развития.

Разагилин не проявлял генотоксического потенциала *in vivo* и в нескольких системах *in vitro*, использующих бактерии или гепатоциты. В присутствии активации метаболита разагилин вызывал увеличение хромосомных aberrаций в концентрациях с чрезмерной цитотоксичностью, которые недостижимы при клинических условиях применения.

Разагилин не был канцерогенным у крыс при системном воздействии, что в 84 - 339 раз превышало ожидаемую концентрацию в плазме у человека в дозе 1 мг/сутки. У мышей при системном воздействии наблюдалось увеличение частоты возникновения сочетанной бронхиальной/альвеолярной аденомы и/или карциномы, что в 144 - 213 раз превышало ожидаемую концентрацию в плазме у человека в дозе 1 мг/сутки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

9896 - 2024

**6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Маннитол
Кукурузный крахмал
Прежелатинизированный крахмал
Кремния диоксид коллоидный
Тальк
Стеариновая кислота

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из ПЭ/алюминия. По 3 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

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

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Nobel Ilac Sanayii ve Ticaret A.S., Турция.

Уполномоченный представитель на принятие претензий от потребителей: представительство АО «Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш.» в РБ, ул. Парникова, 57А, 220076, г. Минск, тел. 303-15-99.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ / ПРОДЛЕНИЯ СРОКА ДЕЙСТВИЯ РЕГИСТРАЦИИ****10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**