

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

фармакодинамика. Разагилин является мощным и необратимым селективным ингибитором МАО-В, который может вызвать повышение внеклеточного уровня дофамина в головном мозге. На моделях дофаминергической моторной дисфункции показан повышенный уровень дофамина и дополнительно повышенная дофаминергическая активность, которая, вероятно, способствует терапевтическим эффектам разагилина.

1-Аминоиндан представляет собой активный основной метаболит и не является ингибитором МАО-В.

Фармакокинетика. Всасывание. Разагилин быстро всасывается, C_{max} в плазме крови достигается через 0,5 ч. Биодоступность препарата после однократного приема разагилина составляет 36%. Пища не влияет на время достижения C_{max} в плазме крови, однако при употреблении жирной пищи C_{max} и AUC снижаются на 60 и 20% соответственно. Разагилин можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение. Средний объем распределения после однократного внутривенного введения разагилина составляет 243 л. Связывание с белками плазмы крови после перорального приема однократной дозы ^{14}C -меченного разагилина колеблется от 60 до 70%.

Метаболизм. Разагилин почти полностью подвергается биотрансформации в печени. Метаболизм осуществляется 2 главными путями: путем N-деалкилирования и/или гидроксилирования с образованием метаболитов: 1-аминоиндана, 3-гидрокси-N-пропаргил-1-аминоиндана и 3-гидрокси-1-аминоиндана. Исследования *in vitro* показали, что оба пути метаболизма разагилина осуществляются при участии фермента CYP 1A2 системы цитохрома P450. Основной путь выведения разагилина осуществляется в виде конъюгатов глюкуроновой кислоты и его метаболитов.

Выведение. После приема ^{14}C -меченного разагилина его выведение осуществляется преимущественно с мочой (62,6%) и в меньшей степени — с калом (21,8%), период полного выведения 84,4% дозы составляет 38 дней. Менее 1% препарата выводится с мочой в неизмененном виде.

Линейность/нелинейность. Разагилину свойственна линейная фармакокинетика при приеме в дозе 0,5–2 мг. $T_{1/2}$ составляет 0,6–2 ч.

Фармакокинетика в отдельных группах пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью. У пациентов с легкой печеночной недостаточностью отмечено повышение уровня C_{max} и AUC на 80 и 38% соответственно. У пациентов со средней печеночной недостаточностью регистрировали повышение уровня C_{max} и AUC на 568% и 83% соответственно.

Пациенты с почечной недостаточностью. Параметры фармакокинетики разагилина практически не меняются у больных с легкой и средней степенью почечной недостаточности.

ПОКАЗАНИЯ

монотерапия (без применения леводопы) при идиопатическом паркинсонизме или как адъювантная терапия (с применением леводопы) с колебаниями конечной дозы.

ПРИМЕНЕНИЕ

режим дозирования. Разагилин назначают перорально в дозе 1 мг 1 раз в сутки с или без леводопы. Препарат можно применять независимо от приема пищи.

Пациенты пожилого возраста. Для пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени. Следует избегать применения разагилина у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности и с осторожностью начинать терапию пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности. В случае прогрессирования печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести лечение разагилином следует прекратить.

Пациенты с нарушением функции почек. Для пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата.

Сопутствующая терапия другими ингибиторами MAO (в том числе лекарственными средствами и растительными сборами, например, содержащими зверобой продырявленный) или петидином (перерыв между отменой разагилина и началом терапии этими препаратами должен составлять не менее 14 дней).

Тяжелая печеночная недостаточность.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

монотерапия. Ниже приведены побочные реакции, о которых сообщалось с высокой частотой в ходе плацебо-контролируемых исследований и у пациентов, получавших 1 мг/сут разагилина (количество пациентов, получавших разагилин, — 149, плацебо-группа — 151).

В скобках соответственно отмечено частоту побочных реакций (процент пациентов) в группе применения разагилина и в группе плацебо.

Для оценки частоты побочных реакций использована следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

Инфекции и инвазии: часто — грипп (4,7%/0,7%).

Доброкачественные, злокачественные и невыясненные новообразования (включая кисты и полипы): часто — карцинома кожи (1,3%/0,7%).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: часто — лейкопения (1,3%/0%).

Со стороны иммунной системы: часто — аллергия (1,3%/0,7%).

Нарушение обмена веществ и питания: нечасто — снижение аппетита (0,7%/0%).

Психические расстройства: часто — депрессия (5,4%/2%), галлюцинации (1,3%/0,7%).

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль (14,1%/11,9%); нечасто — цереброваскулярные нарушения (0,7%/0%).

Со стороны органа зрения: часто — конъюнктивит (2,7%/1,3%).

Со стороны органа слуха и равновесия: часто — головокружение (2,7%/1,3%).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — стенокардия (1,3%/0%); нечасто — инфаркт миокарда (0,7%/0%).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — ринит (3,4%/0,7%).

Со стороны пищеварительной системы: часто — метеоризм (1,3%/0%).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто — дерматиты (2%/0%); нечасто — везикулобуллезная сыпь (0,7%/0%).

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: часто — боль в костях и мышцах (6,7%/2,6%), боль в шее (2,7%/0%), артриты (1,3%/0,7%).

Со стороны почек и мочевыделительной системы: часто — позывы к мочеиспусканию (1,3%/0,7%).

Общие нарушения: часто — лихорадка (2,7%/1,3%), утомляемость (2%/0%).

Адьювантная терапия

Ниже приведены побочные реакции, о которых сообщалось с высокой частотой в ходе плацебо-контролируемых исследований и у пациентов,

получавших 1 мг/сут разагилина (количество пациентов, получавших разагилин, — 380, плацебо-группа — 388).

Для оценки частоты побочных реакций использовали следующую классификацию: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

Доброкачественные, злокачественные и невыясненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто — меланома кожи (0,5%/0,3%).

Нарушение обмена веществ и питания: часто — снижение аппетита (2,4%/0,8%).

Психические расстройства: часто — галлюцинации (2,9%/2,1%), патологические сновидения (0,8%/0,5%); нечасто — спутанность сознания (2,9%/2,1%).

Со стороны нервной системы: очень часто — дискинезия (10,5%/6,2%); часто — дистония (2,4%/0,8%), синдром запястного канала (1,3%/0,8%), нарушение мозгового кровообращения (1,6%/0,3%); нечасто — цереброваскулярные нарушения (0,5%/0,3%).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто — стенокардия (0,5%/0%).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — ринит (3,4%/0,7%).

Со стороны сосудистой системы: часто — ортостатическая гипотензия (3,9%/0,8%).

Со стороны пищеварительной системы: часто — боль в животе (4,2%/1,3%), запор (4,2%/2,1%), тошнота и рвота (8,4%/6,2%), сухость во рту (3,4%/1,8%).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто — сыпь (1,1%/0,3%).

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: часто — артралгия (2,4%/2,1%), боль в шее (1,3%/0,5%).

Исследования: часто — уменьшение массы тела (4,5%/1,5%).

Повреждения и другие осложнения: часто — случайные падения (4,7%/3,4%).

Болезнь Паркинсона связана с возникновением галлюцинаций и спутанности сознания. Во время постмаркетинговых исследований данные симптомы развивались у больных с паркинсонизмом, которые получали разагилин.

Известно, что серьезные побочные реакции наблюдаются при одновременном применении селективных ингибиторов обратного

захвата серотонина (СИОЗС), селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина (СИОЗН), трициклических/тетрациклических антидепрессантов и ингибиторов MAO. В ходе постмаркетинговых исследований сообщалось о случаях возникновения серотонинового синдрома, который проявляется в виде тревожности, спутанности сознания, ригидности мышц, озноба и миоклонических судорог, у пациентов, получавших антидепрессанты/СИОЗН одновременно с разагилином.

Во время клинических исследований одновременно не применяли флуоксетин или флувоксамин с разагилином, однако применяли антидепрессанты с разагилином: амитриптилин в дозе не менее 50 мг/сут, тразодон — не менее 50 мг/сут, циталопрам — не менее 20 мг/сут, сертралин — не менее 100 мг/сут и пароксетин — не менее 30 мг/сут. Не сообщалось о возникновении серотонинового синдрома при проведении исследования, в котором принимали участие 115 пациентов, получавших одновременно разагилин и трициклические антидепрессанты, и 141 пациент, которые принимали разагилин и СИОЗС/СИОЗН.

В постмаркетинговом периоде сообщалось о случаях повышения АД, включая редкие случаи гипертонического криза, связанного с приемом пищи, богатой тирамином, у пациентов, получавших разагилин.

Сообщалось о лекарственном взаимодействии в случае одновременного применения ингибиторов MAO и симпатомиметиков.

В постмаркетинговом периоде сообщалось о случае повышения АД у пациента, который принимал разагилин сочетанно с глазным вазоконстриктором тетрагидрозолина гидрохлоридом.

Нарушение импульсного управления. У пациентов, применяющих дофаминовые агонисты и/или другие дофаминергические препараты, могут возникать патологическая азартность, повышение либидо, гиперсексуальность, импульсивное желание совершить покупку, переизбыток, импульсивное употребление пищи.

Подобные побочные реакции наблюдались в постмаркетинговом периоде при применении разагилина: навязчивые состояния, навязчивые мысли, импульсивное поведение.

Чрезмерная сонливость в дневное время и эпизоды внезапного засыпания. Чрезмерная сонливость в течение дня (гиперсомния, вялость, седация, приступы сна, сонливость и внезапные засыпания) может возникать у пациентов, применяющих агонисты дофамина и/или другие виды терапии дофаминергическими средствами. О подобных случаях чрезмерной сонливости в дневное время сообщалось в постмаркетинговом периоде с разагилином.

Сообщалось о случаях засыпания во время выполнения повседневной деятельности у пациентов, получавших разагилин и другие дофаминергические средства. Несмотря на то что многие из этих пациентов сообщили о сонливости в то время, как принимали разагилин с другими дофаминергическими средствами, некоторые из них отмечали, что у них не было никаких предупредительных признаков, таких как чрезмерная сонливость. Некоторые из этих случаев были зарегистрированы более чем через год после начала лечения.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

следует избегать сочетанного применения разагилина и флуоксетина или флувоксамина (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ). Перерыв между отменой флуоксетина и началом терапии разагилином должен составлять не менее 5 нед. Перерыв между отменой разагилина и началом терапии флуоксетином или флувоксамином должен составлять не менее 14 дней.

Расстройства привычек и влечений (РПВ) могут возникать у пациентов, принимающих агонисты дофамина и/или проходящих дофаминергическую терапию. Сообщения о подобных случаях РПВ были получены для разагилина в постмаркетинговый период. Состояние пациентов следует постоянно проверять на предмет наличия РПВ. Пациентов и медицинский персонал необходимо проинформировать об изменениях в поведении, свидетельствующих о РПВ, которые возникали у пациентов во время приема разагилина, включая навязчивые состояния, навязчивые мысли, патологическое влечение к азартным играм, повышение либидо, гиперсексуальность, импульсивное поведение, а также патологическое влечение к расходованию денег или приобретению вещей.

Разагилин способен усиливать действие леводопы, из-за чего возможно усиление побочных реакций от приема леводопы, а также обострение существующей дискинезии. Снизить интенсивность этих побочных реакций возможно путем уменьшения дозы леводопы.

Сообщалось о случаях гипотензии во время одновременного приема разагилина и леводопы. Пациенты с болезнью Паркинсона особенно уязвимы к побочным реакциям в виде гипотензии из-за существующих проблем с походкой.

Не рекомендуется одновременное применение разагилина и декстрометорфана или симпатомиметиков, например таких, что входят в состав назальных или пероральных сосудосуживающих препаратов или противопростудных препаратов, содержащих эфедрин или псевдоэфедрин (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ).

Во время клинических исследований сообщалось о случаях развития меланомы, возникновение которой может быть связано с применением разагилина. Полученные данные позволяют предположить, что болезнь

Паркинсона и применение определенных лекарственных средств могут обуславливать высокий риск возникновения рака кожи (не только меланомы). При появлении любого нарушения со стороны кожи необходимо обратиться за консультацией к дерматологу.

Следует с осторожностью начинать терапию разагилином у пациентов с легкой степенью поражения печени. Следует избегать применения разагилина у пациентов со средней степенью тяжести поражения печени. В случае прогрессирования печеночного поражения легкой и средней степени лечение разагилином следует прекратить.

Разагилин может вызывать сонливость в дневное время, а иногда, особенно при одновременном применении с другими дофаминергическими средствами, — засыпание во время выполнения повседневной деятельности. В связи с этим пациентов следует проинформировать о необходимости проявлять осторожность при управлении транспортными средствами или другими механизмами во время лечения разагилином. Пациентам с сонливостью и/или эпизодами внезапного приступа сонливости следует воздерживаться от управления автомобилем и работы с другой техникой (см. Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или другими механизмами).

Применение в период беременности и кормления грудью. Нет клинических данных по применению разагилина у беременных. Исследования на животных не показали прямого и косвенного вредного влияния на беременность, развитие плода, роды или послеродовой период. Следует с осторожностью назначать препарат беременным. Существуют данные, что разагилин ингибирует секрецию пролактина и, как следствие, подавляет лактацию. Неизвестно, проникает ли разагилин в грудное молоко. Следует с осторожностью назначать разагилин в период кормления грудью.

Дети. Из-за недостаточности данных относительно применения препарата у детей не рекомендуют применять препарат у этой категории пациентов.

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами. Разагилин может влиять на способность управлять транспортными средствами или работать с машинным оборудованием.

Пациентам следует быть осторожными при управлении транспортными средствами или работе с механизмами до тех пор, пока они не будут уверены, что разагилин не оказывает вредного воздействия.

Пациенты, находящиеся на терапии разагилином, с наличием сонливости и/или внезапных эпизодов засыпания должны быть проинформированы о воздержании от управления транспортными средствами или участия в деятельности, при которой из-за ослабленной бдительности они могут

подвергать себя или других опасности получения серьезной травмы или смерти (например при управлении машинным оборудованием), до тех пор, пока они не получили достаточного опыта с разагилином и другими дофаминергическими средствами, чтобы оценить, влияют ли они неблагоприятно на их умственную и/или двигательную активность.

Если усиление сонливости или новые эпизоды внезапного засыпания наблюдаются во время повседневной деятельности (например просмотр телевизора, поездка в автомобиле в качестве пассажира и т.д.) в любой момент во время лечения, то пациенты не должны управлять транспортными средствами или участвовать в потенциально опасных видах деятельности.

Пациенты не должны управлять транспортными средствами, механизмами или выполнять высотные работы во время лечения, если они ранее чувствовали сонливость и/или внезапные приступы засыпания без предупреждения перед использованием разагилина.

Пациентов следует предупреждать о возможных аддитивных эффектах седативных средств, алкоголя или других депрессантов ЦНС (например бензодиазепины, нейролептики, антидепрессанты) в комбинации с разагилином или при приеме сопутствующих препаратов, которые повышают плазменные уровни разагилина (например ципрофлоксацин) (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

известные взаимодействия между неселективными ингибиторами MAO и другими лекарственными средствами. Не следует одновременно применять разагиллин с другими ингибиторами MAO (в том числе лекарственными средствами и растительными сборами, содержащими зверобой продырявленный), так как существует риск неселективного ингибирования, которое может привести к развитию гипертонического криза.

Сообщалось о развитии серьезных побочных реакций при одновременном применении петидина и ингибиторов MAO, в том числе других селективных ингибиторов MAO-B. Одновременное применение разагилина и петидина противопоказано.

Сообщалось о взаимодействии ингибиторов MAO и симпатомиметиков при их одновременном применении. Поскольку разагиллин является активным ингибитором MAO, не рекомендуется его одновременное применение с симпатомиметиками, такими как сосудосуживающие препараты для перорального приема или назального применения, или противопростудными препаратами, содержащими эфедрин или псевдоэфедрин.

Сообщалось о взаимодействии декстрометорфана и неселективных ингибиторов MAO при их одновременном применении. Поэтому, поскольку

разагилин является активным ингибитором MAO, не рекомендуется его одновременное применение с декстрометорфаном.

Следует избегать одновременного применения разагилина с флуоксетином и флувоксамином.

Перерыв между отменой флуоксетина и началом терапии разагилином должен составлять не менее 5 нед. Перерыв между отменой разагилина и началом терапии флуоксетином или флувоксамином должен составлять не менее 14 дней.

Сообщалось о развитии серьезных побочных реакций при одновременном применении разагилина с СИОЗС, СИОЗН, трициклическими/тетрациклическими антидепрессантами и ингибиторами MAO. Поэтому, поскольку разагилин является активным ингибитором MAO, следует с осторожностью применять разагилин с антидепрессантами.

Леводопа при одновременном применении с разагилином у пациентов с болезнью Паркинсона не проявляла клинически значимого влияния на клиренс разагилина.

In vitro при исследованиях метаболизма отмечено, что изофермент CYP 1A2 цитохрома P450 является главным ферментом, ответственным за метаболизм разагилина. Одновременное применение разагилина и ципрофлоксацина (ингибиторы фермента CYP 1A2) повышает AUC разагилина на 83%. Одновременное применение разагилина и теофиллина (изофермент CYP 1A2) не влияет на фармакокинетику разагилина. Таким образом, ингибиторы фермента могут изменить уровень разагилина в плазме крови, поэтому их следует применять с осторожностью.

Существует риск того, что в связи с индукцией фермента CYP 1A2 у курильщиков может снизиться концентрация разагилина в плазме крови.

In vitro исследования 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 введения 1 мг разагилина пациентам с болезнью Паркинсона) не ингибирует изоферменты CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 и CYP 4A цитохрома P450. Это может свидетельствовать о том, что разагилин в терапевтических концентрациях не может влиять на метаболизм этих изоферментов и выявлять клинически значимые эффекты.

При одновременном пероральном применении разагилина и энтакапона увеличивается клиренс разагилина на 28%.

Взаимодействие тирамина/разагилина. 5 клинических исследований с участием добровольцев и пациентов с болезнью Паркинсона и результаты контроля АД после еды (464 пациента применяли 0,5–1

мг/сут разагилина или плацебо в качестве дополнительной терапии к леводопе в течение 6 мес без ограничения приема тирамина) показали, что отсутствует любое взаимодействие разагилина и тирамина, поэтому разагилин можно применять на фоне диеты без ограничения приема тирамина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

симптомы передозировки разагилина при применении в дозе 3–100 мг: дисфория, гипомания, гипертонический криз и серотониновый синдром.

Передозировка может быть связана со значительным ингибированием MAO-A и MAO-B.

Проводили исследование с участием здоровых добровольцев, получавших 20 мг 1 раз в сутки, и 10-дневное исследование с участием здоровых добровольцев, получавших 10 мг 1 раз в сутки. Сообщалось о побочных реакциях легкой или средней степени тяжести и побочных реакциях, не принадлежащих к тем, которые могут возникнуть во время лечения разагилином.

Во время развернутого исследования пациентов, получавших постоянную терапию леводопой и разагилином в дозе 10 мг/сут, сообщалось о побочных реакциях со стороны сердечно-сосудистой системы (включая АГ и постуральную гипотензию), которые проходили после отмены лечения.

Эти симптомы схожи с теми, которые возникали при передозировке неселективных ингибиторов MAO.

Специфические методы лечения неизвестны. В случае передозировки следует проводить тщательный мониторинг состояния пациентов, терапия симптоматическая и поддерживающая.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

при температуре не выше 25 °С.