

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от “ ___ ” _____ 201__ г.
№ _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Азилект**

Торговое название

Азилект

Международное непатентованное название

Разагилин

Лекарственная форма

Таблетки, 1 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество: разагилина мезилат 1,56 мг (эквивалентно 1 мг разагилина)

вспомогательные вещества: маннитол, кремния диоксид коллоидный, крахмал кукурузный, крахмал кукурузный прежелатинизированный, кислота стеариновая, тальк.

Описание

Таблетки круглой формы, плоскоцилиндрические, белого или почти белого цвета, с фаской, с гравировкой «GIL1» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Антипаркинсонические препараты. Допаминэргические препараты. Моноаминоксидазы (тип В) ингибиторы. Разагилин.

Код АТХ N04BD02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Разагилин быстро всасывается после приема внутрь; его максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 0,5 часа. Абсолютная биодоступность препарата после однократного введения составляет около 36%. Пища не влияет на время достижения максимальной концентрации ра-

загилина 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. Связь с белками плазмы крови колеблется от 60 до 70%. Разагилин почти полностью метаболизируется в печени. Биотрансформация осуществляется путем N-деалкилирования и/или гидроксирования с образованием основного биологически малоактивного метаболита–1-аминоиндана, а также 2-х других метаболитов –3-гидрокси-N-пропаргил-1-аминоиндана и 3-гидрокси-1-аминоиндана. Метаболизм препарата осуществляется при участии изоформы CYP 1A2 системы цитохрома P-450.

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 составляет 0,6-2 часа. Параметры фармакокинетики разагилина практически не меняются у больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. При легкой 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.

Фармакодинамика

Разагилин является избирательным необратимым ингибитором моноаминоксидазы типа B (MAO-B), фермента, на 80% определяющего активность моноаминоксидазы в головном мозге и метаболизм дофамина. Он в 30-80 раз более активен в отношении MAO-B, чем к другому типу этого фермента - MAO-A. В результате ингибирующего действия препарата на MAO-B в центральной нервной системе 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 MAO, 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»).

Показания к применению

- монотерапия или комбинированная терапия болезни Паркинсона (с препаратами леводопы).

Способ применения и дозы

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

Пожилые пациенты

Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение разагилина у пациентов с печеночной недостаточностью сред-

ней 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

Коррекция дозы не требуется.

Побочные действия

Перечисленные побочные эффекты встречались с частотой более 1/100, побочные эффекты, встречавшиеся с частотой 1/100-1/1000, указаны как редко встречающиеся.

При монотерапии разагилином:

Со стороны нервной системы: головные боли, депрессия, головокружение, анорексия, судороги, галлюцинации; *редко* – нарушение мозгового кровообращения.

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, диспепсические явления.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, артрит, боль в области шеи.

Со стороны кожных покровов: везикулобуллезная сыпь, контактный дерматит; *редко* – карцинома кожи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: стенокардия; *редко* – инфаркт миокарда.

Прочие: гриппоподобный синдром, лихорадка, лейкопения, ринит, общая слабость, конъюнктивит, острые нарушения мочевыводящей системы, аллергические реакции.

При применении вместе с леводопой:

Со стороны нервной системы: дискинезия, мышечная дистония, анорексия, необычные сновидения, атаксия, галлюцинации; *редко* – нарушение мозгового кровообращения, растерянность.

Со стороны пищеварительной системы: запор, рвота, боль в животе, сухость во рту.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, боль в области шеи, тендосиновит.

Со стороны кожных покровов: сыпь; *редко* – меланома кожи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: постуральная гипотензия; *редко* – стенокардия.

Прочие: случайные падения, снижение массы тела, аллергические реакции.

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 селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и но-

норадреналина (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 миоклонии, у пациентов одновременно принимавших антидепрессанты/СИОЗСН и разагилин.

В клинических исследованиях разагилина, 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. 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 пострегистрационный 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 МАО с симпатомиметическими лекарственными препаратами.

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

Противопоказания

- гиперчувствительность к разагилину или любому из компонентов 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)
- совместная терапия с деконгестантами, симпатомиметиками, декстрометорфаном
- феохромоцитомы
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет

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 СYP1A2.

Лекарственные взаимодействия

Одновременное применение азагилина с другими ингибиторами МАО, в том числе с лекарственными препаратами и пищевыми добавками, содержащими зверобой продырявленный, противопоказано, т.к. 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 азагилина и петидина противопоказано.

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

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

Сообщалось о развитии серьезных нежелательных реакций при одновременном применении СИОЗС, СИОЗСН, трициклических и тетрациклических антидепрессантов с ингибиторами МАО.

В связи со свойством азагилина ингибировать МАО 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 азагилина.

В исследованиях *in vitro* показано, что основным ферментом, участвующим в метаболизме азагилина является изофермент СYP1A2. Одновременное применение ципрофлоксацина и азагилина повышает АUC последнего на 83%. Одновременное применение азагилина и теофиллина (субстрата изофермента СYP1A2) не влияло на фармакокинетику ни одного из них. Таким образом, мощные ингибиторы изофермента СYP1A2 могут изменять плазменную концентрацию азагилина и требуют осторожного одновременного применения.

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

Исследования *in vitro* показали, что ризатанид 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 ризатанида пациентами с болезнью Паркинсона) не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP4A.

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

Особые указания

Применение Азилекта в рекомендуемой терапевтической дозе не вызывает «тираминового синдрома» («сырный эффект»), что позволяет пациентам без ограничений использовать в пищу продукты, содержащие значимые количества тирамина (сыры, шоколад и др.).

Имеются данные о том, что болезнь Паркинсона, а не применение какого-либо лекарственного средства, в том числе препарата Азилект, является фактором риска для развития рака кожи, в частности меланомы. Необходимо предупреждать пациента о необходимости обращаться к врачу при появлении каких-либо патологических изменений кожных покровов.

Необходимо иметь в виду, что такие симптомы, как галлюцинации и растерянность, которые появляются на фоне лечения препаратом Азилект, могут быть рассмотрены и как проявления болезни Паркинсона, и как побочные действия препарата Азилект.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследования влияния на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводились. Однако учитывая возможность появления значимых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, в период лечения препаратом Азилект необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: артериальная гипертензия, постуральная гипотензия

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

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой. По 3 или 10 контурных упаковок вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку. По 30 таблеток помещают во флаконы из полипропилена. По 1 флакону вме-

сте с инструкцией по применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Срок хранения

3 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Израиль

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Израиль

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

ТОО «ратиофарм Казахстан»

050040 Республика Казахстан

г. Алматы, проспект Аль-Фараби 19,

Бизнес-центр Нурлы Тау 1 Б, оф. 603

Телефон, факс (727) 311-09-15; 311-07-34

E-mail teva@teva.co.il