



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО  
ПРЕПАРАТА  
**Азилект®**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Азилект®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** разагилин

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав**

В 1 таблетке содержится: *активное вещество* разагилина мезилат 1,56 мг (эквивалентно 1 мг разагилина основания); *вспомогательные вещества*: маннитол 159,24 мг, кремния диоксид коллоидный 1,2 мг, крахмал кукурузный 20,0 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 20,0 мг, стеариновая кислота 4,0 мг, тальк 4,0 мг.

**Описание**

Белого или почти белого цвета круглые плоскоцилиндрические таблетки с фаской. На одной стороне таблетки гравировка «GIL 1».

**Фармакотерапевтическая группа:** противопаркинсоническое средство - MAO ингибитор

**Код АТХ:** N04BD02

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Разагилин является избирательным необратимым ингибитором моноаминоксидазы типа В (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»).

### **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 разагилина в крови, однако, при употреблении 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 двух других метаболитов - 3-гидрокси-N-пропаргил-1-аминоиндана и 3-гидрокси-1-аминоиндана. Метаболизм препарата осуществляется при участии изоформы CYP1A2 системы цитохрома P450.

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 степенью почечной недостаточности. 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**

Монотерапия или комбинированная терапия болезни Паркинсона (с препаратами леводопы).

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к разагилу или любому из компонентов препарата.

Одновременное применение с другими ингибиторами MAO (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 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 риск для плода.

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**

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 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*

Коррекция дозы не требуется.

### **Побочное действие**

В клинических исследованиях наиболее часто выявлялись следующие нежелательные реакции: 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 ризагилина.

Частота встречаемости 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 ( $< 1/10000$ ), неизвестно - частоту возникновения реакций нельзя определить на основании имеющихся данных.

#### При применении в качестве монотерапии

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто - грипп.

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

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* часто - лейкопения.

*Со стороны иммунной системы:* часто - аллергия.

*Со стороны обмена веществ и питания:* нечасто - снижение аппетита.

*Со стороны психики:* часто - депрессия, галлюцинации\*; неизвестно - импульсивные расстройства\*.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - головная боль; нечасто - нарушение мозгового кровообращения; неизвестно - чрезмерная дневная сонливость, эпизоды внезапного засыпания, серотониновый синдром\*.

*Со стороны органа зрения:* часто - конъюнктивит.

*Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* часто - вертиго.

*Со стороны сердца:* часто - стенокардия; нечасто - инфаркт миокарда.

*Со стороны сосудов:* неизвестно - гипертензия\*.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто - вздутие живота.

*Со стороны органов дыхания:* часто - ринит.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - дерматит; нечасто - везикулезно-буллезная сыпь.

*Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто - костно-мышечная боль, боль в шее, артрит.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто - позывы к мочеиспусканию.

*Общие нарушения и нарушения 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.

*Со стороны психики:* часто - галлюцинации\*, кошмарные сновидения; нечасто - спутанность сознания, импульсивные расстройства\*.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - дискинезия; часто - дистония, синдром запястного канала, нарушение равновесия; нечасто - нарушение мозгового кровообращения; неизвестно - чрезмерная дневная сонливость, эпизоды внезапного засыпания, серотониновый синдром\*.

*Со стороны сердца:* нечасто - стенокардия.

*Со стороны сосудов:* часто - ортостатическая гипотензия\*, неизвестно - гипертензия\*.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - боль в животе, запор, тошнота и рвота, сухость во рту.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - сыпь.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* часто - артралгия, боль в шее;

*Результаты исследований:* часто: снижение массы тела.

*Травмы, отравления 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*

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 пациен-

тов, 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 разагиллин, 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 разагиллин.

#### *Серотониновый синдром*

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, trazодон 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 ходе пострегистрационного наблюдения 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*

Заболеваемость злокачественной меланомой кожи в плацебо-контролируемых клинических исследованиях 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 препарата сходны с таковыми при передозировке неизбирательными ингибиторами МАО (артериальная гипертензия, постуральная гипотензия и т.д.).

*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, 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 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 противостудные 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, 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 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 и 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 увеличился 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**

Следует избегать одновременного применения препарата Азилект® и флуоксетина или



флувоксамина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Интервал между отменой флуоксетина и началом лечения препаратом Азилект® должен составлять 5 недель, а между отменой препарата Азилект® 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 пострегистрационном периоде у пациентов, принимавших препарат Азилект® (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 препарат Азилект®, включая компульсивное поведение, навязчивые идеи, игроманию, повышение либидо, гиперсексуальность, импульсивное поведение и компульсивные потребности покупать или приобретать.

Одновременное применение препарата Азилект® с декстрометорфаном, с симпатомиметиками или комплексными противостудными препаратами для приема внутрь или для назального применения, содержащие 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 препарата Азилект®, является фактором риска для 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 препаратом Азилект®, могут быть рассмотрены и как проявление болезни Паркинсона, и как нежелательные реакции препарата Азилект® (см. раздел «Побочное действие»).

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

*Чрезмерная дневная сонливость и эпизоды внезапного сна*

Разагилин может вызывать 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 (например, ципрофлоксацина).

#### **Влияние на способность управления транспортными средствами, механизмами**

Учитывая возможность появления значимых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы в период лечения препаратом Азилект<sup>®</sup>, следует информировать пациентов о необходимости соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Пациенты с сонливостью и испытавшие внезапное засыпание не должны управлять автотранспортом и заниматься потенциально опасными видами деятельности до тех пор, пока они не удостоверятся, что препарат не оказывает негативного влияния.

#### **Форма выпуска**

Таблетки 1 мг. По 10 таблеток в блистере. По 1, 3, 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

#### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Владелец регистрационного удостоверения**

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

#### **Производитель**

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

18 Эли Гурвитц Ст., Инд. Зоун, Кфар Саба 4410202, Израиль

#### **Организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,  
тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35/36

Менеджер по регистрации



А.В. Егорова