

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ралаго 1 mg таблетки
Ralago 1 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20150358
Разрешение №	B6/MK/Mp-54999
Одобрение №	18.06.2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1 mg разагилин (*rasagiline*) като разагилин хемитартарат (*rasagiline hemitartrate*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели до почти бели, кръгли, леко двойноизпъкнали таблетки, 7 mm в диаметър, със скосени ръбове, могат да са видими тъмни петна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ралаго е показан при възрастни за лечение на идиопатична Паркинсонова болест (ПБ) като монотерапия (без леводопа) или като съпътстваща терапия (с леводопа) при пациенти с флукуации в симптоматиката в края на междудозовия интервал.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза разагилин е 1 mg (една таблетка Ралаго) веднъж дневно, която да се приема с или без леводопа.

Пациенти в напреднала възраст:

При пациенти в напреднала възраст не се изисква промяна в дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Разагилин е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Трябва да се избягва употребата на разагилин при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Необходимо е особено внимание при започване на лечение с разагилин при пациенти с леко чернодробно увреждане. В случай на прогресиране от леко към умерено чернодробно увреждане, приемът на разагилин трябва да бъде преустановен (вж. точка 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налагат специални предпазни мерки при пациенти с бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ралаго при деца и юноши не са установени. При съответно приложение на Ралаго в педиатричната популация за показанието Паркинсонова болест.



Начин на приложение

За перорално приложение.

Ралаго може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстващо лечение с други моноаминооксидазни (MAO) инхибитори (включително медицински и природни продукти без рецепта, например жълт кантарион) или петидин (вж. точка 4.5.). Трябва да изминат най-малко 14 дни между прекъсване приема на разагилин и започване на лечение с MAO инхибитори или петидин.

Тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съпътстваща употреба на разагилин с други лекарствени продукти

Едновременната употреба на разагилин и флуоксетин или флувоксамин трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Необходимо е да изминат най-малко пет седмици между прекъсването на флуоксетин и започване на лечение с разагилин. Необходимо е да изминат най-малко 14 дни между прекъсването на разагилин и започване на лечение с флуоксетин или флувоксамин.

Не се препоръчва съпътстваща употреба на разагилин и декстрометорфан или симпатикомиметици, подобни на тези, присъстващи в назалните и перорални деконгестанти или лекарствени продукти срещу простуда, съдържащи ефедрин или псевдоефедрин (вж. точка 4.5).

Съпътстваща употреба на разагилин и леводопа

Тъй като разагилин засилва ефектите на леводопа, нежеланите реакции на леводопа може да се увеличат и предварително съществуващата дискинезия да се обостри. Понижаването на дозата на леводопа може да облекчи тази нежелана реакция.

Има съобщения за хипотензивни ефекти при съпътстващ прием на разагилин с леводопа. Пациентите с Паркинсова болест са особено уязвими към нежеланите реакции на хипотония поради съществуващите проблеми с походката.

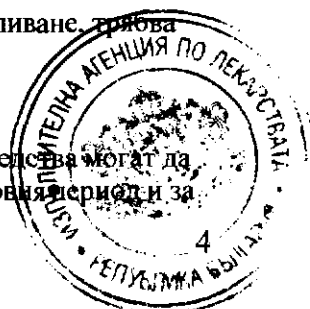
Допаминаргични ефекти

Прекомерна дневна сънливост (ПДС) и епизоди на внезапно заспиване

Разагилин може да предизвика дневна сънливост, сомнолентност и понякога, особено ако се използва с други допаминаргични лекарствени продукти – заспиване по време на ежедневни дейности. Пациентите трябва да бъдат информирани за това и посъветвани да внимават при шофиране или работа с машини по време на лечението с разагилин. Пациентите, които са имали сомнолентност и/или епизод на внезапно заспиване, трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини (вж. точка 4.7).

Разстройства на контрола върху импулсите (РКИ)

При пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или допаминаргични средства могат да се появят РКИ. Подобни съобщения за РКИ са получени в постмаркетинговия период и за



разагилин. Пациентите следва да бъдат редовно проследявани за развитие на разстройства на контрола на импулсите. Пациентите и обгрижващите ги трябва да бъдат наясно с поведенческите симптоми на разстройствата на контрола на импулсите, наблюдавани при пациентите лекувани с раззагилин, включващи случаи на компулсии, натрапливи мисли, патологично влечение към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, импулсивно поведение и компулсивно харчене или пазаруване.

Меланом

В ретроспективно кохортно проучване е установено възможно повишаване на риска от меланом при употреба на раззагилин, особено при пациенти с по-голяма продължителност на експозицията на раззагилин и/или с по-висока кумулативна доза раззагилин. Всяка подозрителна кожна лезия трябва да бъде преценена от специалист. Затова пациентите трябва да бъдат съветвани да потърсят консултация с медицински специалист, ако установят нова или променяща се кожна лезия.

Чернодробно увреждане

Необходимо е повишено внимание при започване на лечение с раззагилин при пациенти с леко чернодробно увреждане. Трябва да се избягва употребата на раззагилин при пациенти с умерено чернодробно увреждане. В случай на прогресиране от леко към средно чернодробно увреждане, приемът на раззагилин трябва да бъде преустановен (вж. точка 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

MAO инхибитори

Противопоказано е раззагилин да бъде прилаган едновременно с други MAO инхибитори (включително лекарствени и природни продукти без рецепта, например жълт кантарион), тъй като е възможен риск от неселективно MAO инхибиране, което би могло да доведе до хипертонични кризи (вж. точка 4.3.).

Петидин

Сериозни нежелани реакции са били докладвани при едновременната употреба на петидин с MAO инхибитори, включително и с друг селективен MAO-B инхибитор. Едновременното приложение на раззагилин и петидин е противопоказано (вж. точка 4.3.).

Симпатикомиметици

Съществуват съобщения за лекарствени взаимодействия, касаещи MAO инхибиторите при едновременната им употреба със симпатикомиметични лекарствени продукти. Следователно, с оглед на MAO инхибиторната активност на раззагилин, не се препоръчва едновременното приложение на раззагилин и симпатикомиметици, подобни на тези, присъстващи в назалните и перорални деконгестанти или лекарствени продукти срещу простуда, съдържащи ефедрин или псевдоефедрин (вж. точка 4.4).

Декстрометорфан

Съществуват съобщения за лекарствени взаимодействия при едновременната употреба на декстрометорфан и неселективни MAO инхибитори. Следователно, с оглед на MAO инхибиторната активност на раззагилин, не се препоръчва едновременното приложение на раззагилин и декстрометорфан (вж. точка 4.4).



SNRI/ SSRI/три- и тетрациклични антидепресанти

Трябва да се избягва едновременната употреба на разагилин и флуоксетин или флувоксамин (вж. точка 4.4).

Относно едновременната употреба на разагилин със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI)/селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин-норадреналин (SNRI) при клинични изпитвания, вижте точка 4.8.

Сериозни нежелани лекарствени реакции са били съобщени при едновременната употреба на SSRI, SNRI, трициклични/ тетрациклични антидепресанти и MAO инхибитори. Следователно, с оглед на MAO инхибиторната активност на разагилин, при прием на антидепресанти е необходимо повишено внимание.

Средства, повлияващи активността на CYP1A2

Метаболитни проучвания *in vitro* са показали, че цитохром P450 1A2 (CYP1A2) е основният ензим, отговорен за метаболизма на разагилин.

Инхибитори на CYP1A2

Едновременното приложение на разагилин и ципрофлоксацин (инхибитор на CYP1A2) увеличава AUC на разагилин с 83%. Едновременното приложение на разагилин и теофилин (субстрат на CYP1A2) не повлиява фармакокинетиката и на двата продукта. Поради това, мощните CYP1A2 инхибитори могат да променят плазмените нива на разагилин и е необходимо да бъдат прилагани с повишено внимание.

Индуктори на CYP1A2

Съществува риск от намаляване на плазмените нива на разагилин при пациенти пушачи, което се дължи на индукцията на метаболизиращия ензим CYP1A2.

Други цитохром P450 изоензими

In vitro проучванията са показали, че разагилин при концентрация 1 µg/ml (еквивалентна на ниво, което представлява 160 пъти средната C_{max} ~5.9-8.5 ng/ml при пациенти, страдащи от Паркинсонова болест след многократен прием на доза 1 mg разагилин) не инхибира цитохром P450 изоензимите, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP4A. Тези резултати показват, че е слабо вероятно терапевтичните концентрации на разагилин да причинят каквото и да е клинично значимо повлияване на субстратите на тези ензими (вж. точка 5.3).

Леводопа и други лекарствени продукти за Паркинсонова болест

При пациенти с Паркинсонова болест, получаващи разагилин като допълваща терапия към продължително лечение с леводопа не се наблюдава клинично значим ефект от лечението с леводопа върху клирънса на разагилин.

Едновременното приложение на разагилин и ентакапон увеличава пероралния клирънс на разагилин с 28%.

Взаимодействие тирамин/разагилин

Резултатите от пет тирамин провокирани изследвания (при доброволци и пациенти, страдащи от Паркинсонова болест), в съчетание с резултатите от мониторирането при домашни условия на кръвното налягане след хранене (сред 464 пациента, лекувани с 1 mg/ден разагилин или плацебо като съпътстваща терапия на леводопа



продължение на шест месеца без рестрикции на тирамин), както и фактът, че няма съобщения за тирамин/разагилин взаимодействия при клинични проучвания, провеждани без рестрикция на тирамин, показват, че разагилин може да бъде използван безопасно без диетични рестрикции на тирамин.

4.6 Фертилитет, бременности и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на разагилин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на разагилин по време на бременност.

Кърмене

Неклиничните данни сочат, че разагилин инхибира пролактиновата секреция и така би могъл да инхибира кърменето. Не е известно дали разагилин се екскретира в човешкото мляко. Необходимо е повишено внимание, когато разагилин се прилага при кърмачки.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на разагилин върху фертилитета при хора. Неклиничните данни показват, че разагилин не повлиява фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При пациенти, които получават сомнолентност/епизоди на внезапно заспиване, разагилин може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не използват опасни машини, включително моторни превозни средства, докато не са достатъчно сигурни, че разагилин не им въздейства по нежелан начин.

Пациентите, лекувани с разагилин, при които се наблюдава сомнолентност и/или епизоди на внезапно заспиване, трябва да бъдат информирани да се въздържат от шофиране или дейности, при които нарушеното внимание може да изложи тях или други хора на риск от сериозно нараняване или смърт (напр. работа с машини), докато придобият достатъчен опит с разагилин и другите допаминергични лекарства, за да преценят дали е засегната или не тяхната мисловна и/или моторна дейност.

При поява на повишена сомнолентност или нови епизоди на заспиване по време на ежедневни дейности (напр. при гледане на телевизия, пътуване в кола и т.н.) по някое време от лечението, пациентите не трябва шофират или участват в потенциално опасни дейности. Пациентите не трябва да шофират, да работят с машини или на голяма височина по време на лечението, ако някога са имали сомнолентност и/или са заспивали без предупреждение преди употребата на разагилин.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможни адитивни ефекти от седативни лекарствени продукти, алкохол или други потискащи централната нервна система средства (напр. бензодиазепини, антипсихотици, антидепресанти) в комбинация с разагилин или когато приемат съпътстващи лекарства, които повишават плазмените нива на разагилин (напр. ципрофлоксацин) (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Обобщение на профила на безопасност

При клиничните проучвания на пациенти с Паркинсонова болест най-често съобщаваните нежелани реакции са: при монотерапия – главоболие, депресия, вертиго и грип (инфлуенца и ринит); при допълващо лечение към терапията с леводопа – дискинезия, ортостатична хипотония, падане, абдоминална болка, гадене и повръщане и пресъхване на устата; при двете схеми на лечение – мускулно-скелетна болка, като болка в гърба и врата и артралгия. Тези нежелани реакции не са свързани с увеличена честота на преустановяване на приема на лекарството.

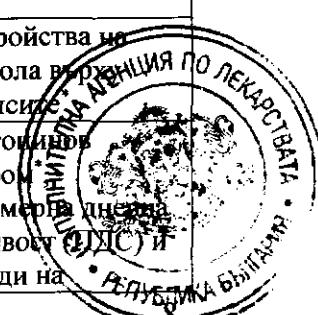
Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени в Таблицы 1 и 2 по системо- органен клас и честота, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Монотерапия

Табличният списък по-долу включва нежелани реакции, които са били докладвани с по-висока честота, при пациенти, приемащи 1 mg/ден разагилин в плацебо-контролирани проучвания .

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфекстации		Инфлуенца		
Неоплазми – доброкачествен и, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Кожен карцином		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения		
Нарушения на имунната система		Алергия		
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит	
Психични нарушения		Депресия, Халюцинации*		Разстройства на контрола върху импулсите
Нарушения на нервната система	Главоболие		Мозъчносъдов инцидент	Серотонинов синдром, прекомерна дневна сънливост (ЕДС) и епизоди на



				внезапно заспиване (ВЗ)*
Нарушения на очите		Конюнктивит		
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго		
Сърдечни нарушения		Ангина пекторис	Инфаркт на миокарда	
Съдови нарушения				Хипертония*
Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения		Ринит		
Стомашно-чревни нарушения		Флатуленция		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Дерматит	Везикулобулозе и обрив	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулно-скелетна болка, болка във врата, артрит		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Позиви за уриниране		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Висока температура, неразположение		

*Вижте точка описание на избрани нежелани реакции

Допълваща терапия

Табличният списък по-долу включва нежелани реакции, които са били докладвани с висока честота, при пациенти, приемащи 1 mg/ден разагилин в плацебо-контролирани проучвания.

Системо-органен	Много често	Често	Нечесто	С неизвестна честота
-----------------	-------------	-------	---------	----------------------



клас				честота
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени			Кожен меланом*	
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит		
Психични нарушения		Халюцинации*, абнормно сънуване	Обърканост	Разстройства на контрола върху импулсите*
Нарушения на нервната система	Дискинезия	Дистония, синдром на карпалния канал, атаксия	Мозъчносъдов инцидент	Серотонинов синдром*, прекомерна дневна сънливост (ПДС) и епизоди на внезапно заспиване (ВЗ)*
Сърдечни нарушения			Ангина пекторис	
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония*		Хипертония*
Стомашно-чревни нарушения		Абдоминална болка, констипация, гадене, повръщане, сухота в устата		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*		Артралгия, болки във врата		
Изследвания		Намалено тегло		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Падане		

*Вижте точка описание на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции



Ортостатична хипотония

При заслепени плацебо-контролирани проучвания се съобщава за тежка ортостатична хипотония при един пациент (0,3%) в рамките на лечение с разагилин (проучвания при приложение като допълваща терапия) и нито един в рамките при лечение с плацебо. Освен това данните от клиничното проучване предполагат, че ортостатична хипотония възниква най-често през първите два месеца на лечението с разагилин и има тенденция да намалчава с времето.

Хипертония

Разагилин инхибира селективно МАО-В и не се свързва с повишената чувствителност към тиамин при показаната доза (1 mg/ден). При заслепените плацебо-контролирани проучвания (монотерапия и допълваща терапия) не се съобщава за тежка хипертония при никой от пациентите в рамките на лечение с разагилин. В постмаркетинговия период при пациенти, приемащи разагилин, са съобщени случаи на повишено кръвно налягане, включително в редки случаи сериозни хипертонични кризи, свързани с поглъщане на неизвестни количества храни, богати на тиамин. В постмаркетинговия период има един случай на повишено кръвно налягане при пациент, използвал офталмичния вазоконстриктор тетрахидрозолин хидрохлорид, докато е приемал разагилин.

Разстройства на контрола върху импулсите

Съобщен е един случай на хиперсексуалност при монотерапия в плацебо-контролирано проучване. Следното е било докладвано в постмаркетинговия период с неизвестна честота: компулсии, компулсивно пазаруване, дерматиломания, синдром на допаминова дисрегулация, разстройство на контрола на импулсите, импулсивно поведение, клептомания, кражби, натрапливи мисли, обесивно-компулсивно разстройство, стереотипия, хазарт, патологично влечение към хазарта, повишено либидо, хиперсексуалност, психосексуално разстройство, сексуално неприлично поведение. Половината от съобщените случаи на РКИ са оценени като сериозни. Само единични случаи от съобщените случаи не са били излекувани по времето, когато е съобщено за тях.

Прекомерна дневна сънливост (ПДС) и епизоди на внезапно застиване (ВЗ)

Прекомерната дневна сънливост (хиперсомния, летаргия, прекалена отпуснатост, атаки на сънливост, сомнолентност, внезапно заспиване) могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични лечения. За подобен модел на прекомерна дневна сънливост се съобщава в постмаркетинговия период при приложение на разагилин. Съобщава се за случаи на пациенти, лекувани с разагилин и други допаминергични лекарствени продукти, които заспават, докато се занимават с обичайни ежедневни дейности. Въпреки, че много от тези пациенти са съобщили за сомнолентност, докато са били на лечение с разагилин заедно с други допаминергични лекарствени продукти, някои от тях са забелязали, че не са имали никакви предупредителни признаци, като например прекомерна сънливост, и смятат, че са били будни, непосредствено преди събитията. За някои от тези събития се съобщава повече от 1 година след началото на лечението.

Халюцинации

Болестта на Паркинсон се свързва със симптоми на халюцинации и обърканост. Тези симптоми са били наблюдавани също в постмаркетинговия период при пациенти, страдащи от Паркинсонова болест и лекувани с разагилин.

Серотонинов синдром

При клиничните проучвания с разагилин не е била разрешена едновременната употреба на флуоксетин или флувоксамин и разагилин, но следните антидепресанти и допаминергични лекарства са били разрешени при проучванията с разагилин: амитриптилин ≤ 50 mg/дневно, тразодон ≤ 100 mg/дневно, циталопрам ≤ 20 mg/дневно, сертралин ≤ 100 mg/дневно и пароксетин



≤ 30 mg/дневно (вж. точка 4.5).

В постмаркетинговия период се съобщава за случаи на потенциално животозастрашаващ серотонинов синдром, свързан с ажитация, обърканост, ригидност, пирексия и миоклонус при пациенти, лекувани с антидепресанти, меперидин, трамадол, метадон или пропоксифен при съпътстващо лечение с разагилин.

Злокачествен меланом

Честотата на кожен меланом при плацебо-контролираните клинични проучвания е 2/380 (0,5%) в групата на лечение с разагилин 1 mg като допълващо лечение към терапията с леводопа спрямо 1/388 (0,3%) в плацебо групата. В постмаркетинговия период се съобщава за допълнителни случаи на злокачествен меланом. Тези случаи се считат за сериозни във всички доклади.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Докладваните симптоми след предозиране с Ралаго при дози, вариращи от 3 mg до 100 mg, включват хипомания, хипертензивни кризи и серотонинов синдром.

Предозирането може да се свърже със значимо инхибиране както на MAO-A, така и на MAO-B. При проучване с еднократна доза, здрави доброволци са приели 20 mg/ден, а при десетдневно проучване здрави доброволци са приемали по 10 mg/ден. Нежеланите реакции са били леки до умерени и несвързани с лечението с разагилин. В проучвания с увеличаваща се доза, при пациенти на хронична леводопа терапия, приемащи 10 mg/ден разагилин, са докладвани сърдечно-съдови нежелани реакции (включително хипертония и ортостатична хипотония), които са отзвучали след прекратяване на лечението. Тези симптоми биха могли да приличат на наблюдаваните при неселективните MAO инхибитори.

Поведение при предозиране

Не съществува специфичен антидот. В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат мониторираны и да се назначи подходяща симптоматична и поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови лекарства, инхибитори на моноаминооксидазата тип B, АТС-код: N04BD02



Механизъм на действие:

Доказано е, че разагилин е мощен, необратим MAO-B селективен инхибитор, който може да предизвиква увеличение на екстрацелуларните нива на допамин в *corpus striatum*. Увеличеното ниво на допамин и последващата увеличена допаминергична активност вероятно медираат благоприятни ефекти на разагилин, наблюдавани при модели на допаминергична моторна дисфункция.

1-аминоиндан е активен основен метаболит и не е MAO-B инхибитор.

Клинични ефикасност и безопасност

Ефикасността на разагилин е била установена в три проучвания: като монотерапия при проучване I и като съпътстваща терапия към леводопа при проучвания II и III.

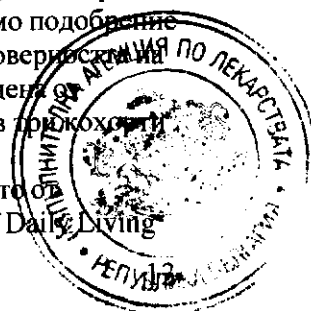
Монотерапия:

При проучване I, 404 пациента са били рандомизирани в групи, приемащи съответно плацебо (138 пациента), разагилин 1 mg/ден (134 пациента) или разагилин 2 mg/ден (132 пациента) в продължение на 26 седмици, без активно вещество за сравнение. В това проучване, първичният измерител за ефикасност е бил промяната спрямо изходните стойности на общия резултат по Унифицираната Скала за оценка на Болестта на Паркинсон (UPDRS, части I-III). Разликата на средната промяна спрямо изходните стойности към седмица 26/прекръпяване на лечението (LOCF, Последно наблюдение пренесено напред) е била статистически значима (UPDRS, части I-III: за разагилин 1 mg, сравнено с плацебо -4,2, 95 % CI [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$; за разагилин 2 mg сравнено с плацебо -3,6, 95 % CI [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$, UPDRS Motor, част II: за разагилин 1 mg, сравнено с плацебо -2,7, 95 % CI [-3,87, -1,55]; $p < 0,0001$; за разагилин 2 mg сравнено с плацебо -1,68, 95 % CI [-2,85, -0,51]; $p = 0,0050$). Ефектът е бил очевиден, макар и със скромнен мащаб при тази популация от пациенти с леко заболяване. Установено е значимо и благоприятно повлияване върху качеството на живот (оценено по PD-QUALIF скалата).

Съпътстваща терапия:

При проучване II, пациентите са били рандомизирани в групи, приемащи съответно плацебо (229 пациента), разагилин 1 mg/ден (231 пациента) или инхибитор на катехол-О-метил трансферазата (COMT), ентакапон 200 mg, прилаган едновременно с леводопа в дози по схема (LD)/декарбоксилазен инхибитор (227 пациента) в продължение на 18 седмици. При проучване III, пациентите са били рандомизирани в групи, приемащи съответно плацебо (159 пациента), разагилин 0,5 mg/ден (164 пациента) или разагилин 1 mg/ден (149 пациента) в продължение на 26 седмици. При двете изследвания първичният измерител за ефикасност е бил промяната в средния брой часове (изходен спрямо лечебен период), прекарани в "OFF" състояние през деня (определяне с "24 -часови" домашни дневници, попълвани по 3 дни преди всяка визита за оценка).

При проучване II средната разлика в броя часове, прекарани в "OFF" състояние, сравнено с плацебо е била -0,78h, 95% CI [-1,18, -0,39], $p = 0,0001$. Средното общо дневно намаление в "OFF" времето е било сходно при групата на ентакапон (-0,80h, 95% CI [-1,20, -0,41], $p < 0,0001$) спрямо това, наблюдавано при групата на 1 mg разагилин. В проучване III средната разлика, сравнена с плацебо е била -0,94h, 95% CI [-1,36, -0,51], $p < 0,0001$. При групата на 0,5 mg разагилин също е било наблюдавано статистически значимо подобряване спрямо плацебо, макар и степента на подобрието да е била по-малка. Достоверността на резултатите, касаещи първичната крайна точка за ефикасност, е била потвърдена съвкупност от допълнителни статистически модели и е била демонстрирана в протоколите (ITT /с намерение за лечение/, на протокол и завършили проучването). Вторичните измерители за ефикасност включват обща оценка на подобрието от изследователя, резултати по Субскалата за Ежедневни дейности (Activities of Daily Living



(ADL) subscale) при OFF и UPDRS motor при ON. Разагилин е показал статистически значими ползи спрямо плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Разагилин се абсорбира бързо, достигайки пикова плазмена концентрация (C_{max}) за приблизително 0,5 часа. Абсолютната бионаличност на еднократната доза разагилин е около 36%. Приемът на храна не влияе на T_{max} на разагилин, въпреки че C_{max} и експозицията (AUC) да спадат съответно с 60% и 20% приблизително, когато лекарствения продукт се приема с храна, богата на мазнини. Тъй като AUC не се повлиява значимо, разагилин може да се приема с или без храна.

Разпределение

Средният обем на разпределение, последващ еднократната интравенозна доза разагилин е 243 l. Свързването с плазмените протеини, последващо еднократната перорална доза на ^{14}C -белязан разагилин е приблизително 60 до 70%.

Биотрансформация

Преди екскреция разагилин претърпява почти пълна биотрансформация в черния дроб. Метаболизмът на разагилин протича по два главни пътя: N-деалкилиране и/или хидроксилиране до получаване на: 1-аминоиндан, 3-хидрокси-N-пропаргил-1-аминоиндан и 3- хидрокси-1-аминоиндан. Експерименти *in vitro* сочат, че и двата пътя на метаболизма на разагилин зависят от цитохром P450 системата, където CYP1A2 е основният изоензим, включен в метаболизма на разагилин. Установено е също, че конюгацията на разагилин и неговите метаболити е основен път за елиминиране, водещ до образуване на глюкуронидите.

Експериментите *ex-vivo* и *in-vivo* показват , че разагилин не е нито инхибитор, нито индуктор на основните CYP450 ензими (вж.точка 4.5).

Екскреция

След перорално прилагане на ^{14}C -белязан разагилин, основния път на елиминиране е с урината (62,6%), а вторичния с фекалиите (21,8%), с пълно възстановяване на дозата 84,4% за период от 38 дни. По-малко от 1% разагилин се екскретира като непроменен продукт в урината.

Линейност/нелинейност:

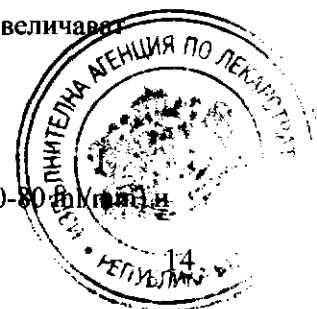
Фармакокинетиката на разагилин е линейна при дози над интервала 0,5-2 mg при пациенти с Паркинсонова болест. Терминалният му полуживот е 0,6-2 часа

Чернодробно увреждане

При индивиди с леко чернодробно увреждане, AUC и C_{max} се увеличават съответно с 80% и 38%. При индивиди с умерено чернодробно увреждане, AUC и C_{max} се увеличават съответно с 568% и 83% (вж. точка 4.4.).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните характеристики на разагилин при хора с леко (CL_{cr} 50-80 ml/min)



умерено (CLcr 30-49 ml/min) бъбречно увреждане са сходни с тази при здрави индивиди.

Старческа възраст

Възрастта има малко влияние върху фармакокинетиката на разагилин при пациенти в старческа възраст (>65 години) (вж.точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на стандартните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенност, влияние върху репродуктивността и развитието.

Разагилин не е проявил генотоксичен потенциал *in vivo*, както и при няколко *in vitro* системи с използването на бактерии или хепатоцити. При наличие на метаболитно активиране разагилин е индуцирал увеличение на хромозомните аберации при концентрации със свръхцитотоксичност, които са недостижими при клиничните условия на употреба.

Разагилин не е проявил карциногенни свойства у плъхове при системна експозиция в дози 84 - 339 пъти по-високи от очакваните плазмени експозиции при хора при доза 1 mg/ден. При мишки, увеличено разпространение на комбиниран бронхиоларен/алвеоларен аденом и/или карцином е било наблюдавано при системна експозиция в дози 144 - 213 пъти по-високи от очакваните плазмени експозиции при хора при доза 1 mg/ден.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална (E460)
Царевично нишесте, прежелатинизирано (тип 1500)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Талк (E553b)
Стеаринова киселина

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистери алуминий (OPA/Al/PVC)/алуминий: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 таблетки
кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20150358

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27.10.2015

Дата на последно подновяване: 13.10.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

31 Май 2021

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>

