

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20160015
Разрешение № B6/MA7, Mb-53722
08. 03. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

САГИЛИЯ 1 mg таблетки
SAGILIA 1 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1 mg разагилин (rasagiline), като разагилин тартрат (as rasagiline tartrate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели до почти бели, кръгли, плоски, скосени таблетки (6,5 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

САГИЛИЯ е показан при възрастни за лечение на идиопатична Болест на Паркинсон като монотерапия (без леводопа) или като добавъчна терапия (с леводопа) при пациенти с флукутация в симптоматиката в края на междудозовия интервал.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза разагилин е 1 mg (1 таблетка САГИЛИЯ) веднъж дневно, приемана със или без леводопа.

Пациенти в старческа възраст:

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст. (вижте точка 5.2)

Педиатрична популация:

безопасността и ефикасността на разагилин при деца и юноши не е установена. Няма съответна употреба на разагилин в педиатричната популация за показанието Болест на Паркинсон.

Чернодробно увреждане:

Разагилин е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точка 4.3). Употребата на разагилин при пациенти с умерено чернодробно увреждане трябва да се избягва. Необходимо е 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 (вижте точка 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане:

Не са необходими специални предпазни мерки при пациенти с бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Перорално приложение.

САГИЛИЯ може да бъде приемана със или без храна.

4.3 Противопоказания



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

Едновременното лечение с други моноаминоксидазни (MAO) инхибитори (включително медицински и природни продукти без рецепта, например жълт кантарион) или петидин (вижте точка 4.5). Трябва да изминат най-малко 14 дни след преустановяване приема на разагилин до започване на лечение с MAO инхибитори или петидин.

Разагилин е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съпътстваща употреба на разагилин с други лекарствени продукти

Едновременното приложение на разагилин и флуоксетин или флувоксамин трябва да се избягва (вижте точка 4.5). Трябва да изминат поне пет седмици между преустановяването на лечението с флуоксетин и започване на лечението с разагилин. Трябва да изминат поне 14 дни между преустановяване приема на разагилин и започване на лечение с флуоксетин или флувоксамин.

Не се препоръчва съпътстващата 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 Паркинсонова болест са особено уязвими към нежеланите реакции на хипотония поради съществуващите проблеми с походката.

Допаминаергични ефекти

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

Разагилин може да предизвика дневна сънливост, сомнолентност и, понякога, особено ако се използва с други допаминаергични 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 допаминаергични средства могат да се появят РКИ. Подобни съобщения за РКИ са получавани и в постмаркетинговия опит за разагилин. Пациентите трябва да бъдат проследявани редовно за развиване на разстройства в контрола на импулсите. Пациентите и хората, които се грижат за тях, трябва да бъдат наясно с поведенческите симптоми на разстройствата в контрола на импулсите, които са наблюдавани при пациенти, лекувани с разагилин, включително случаи на компулсии, натрапчиви мисли, патологично влечение към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, импулсивно поведение и компулсивно харчене или пазаруване.

Меланом

Ретроспективно кохортно проучване предполага възможен повишен риск от меланом при употребата на разагилин, особено при пациенти с по-голяма продължителност на експозиция на разагилин и/или лекувани с по-високата кумулативна доза разагилин. Всяко подозрително увреждане на кожата трябва да бъде оценено от специалист. Поради това пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицински преглед, ако се установи нова или променяща се кожна лезия.

Чернодробно увреждане

Необходимо е повишено внимание при започване на лечение с разагилин при пациенти с леко чернодробно увреждане. Трябва да се избягва употребата на разагилин при пациенти с умерено



чернодробно увреждане. В случай на прогресиране от леко към средно чернодробно увреждане, приемът на разагилин трябва да бъде преустановен (вж. точка 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

MAO инхибитори

Разагилин е противопоказан съвместно с други MAO инхибитори (включително медицински и природни продукти без рецепта, например жълт кантарион), тъй като може да съществува риск от неселективно MAO инхибиране, което може да доведе до хипертонична криза (вижте точка 4.3).

Петидин

Сериозни нежелани лекарствени реакции са съобщавани при съвместната употреба на петидин и MAO инхибитори включително друг селективен MAO-B инхибитор. Съвместното приложение на разагилин и петидин е противопоказано (вижте точка 4.3).

Симпатикомиметици

Съществуват съобщения за лекарствени взаимодействия при съвместно приложение на MAO инхибитори и симпатикомиметични лекарствени продукти. Поради това, във връзка с MAO инхибиторната активност на разагилин, едновременното приложение на разагилин и симпатикомиметици, като тези, съдържащи се в назалните и пероралните деконгестанти, или лекарствени продукти за простуда, съдържащи ефедрин или псевдоефедрин, не се препоръчва (вижте точка 4.4).

Декстрометорфан

Съществуват съобщения за лекарствени взаимодействия при едновременно приложение на декстрометорфан и неселективни MAO инхибитори. Поради това, във връзка с MAO инхибиторната активност на разагилин, едновременното приложение на разагилин и декстрометорфан не се препоръчва (вижте точка 4.4).

SNRI/SSRI/три- и тетрациклични антидепресанти

Едновременното приложение на разагилин и флуоксетин или флувоксамин трябва да се избягва (вижте точка 4.4).

За едновременно приложение на разагилин и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (СИОЗС, SSRI)/ селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин/норадренали (СИОЗСН, SNRI) при клиничните изпитвания вижте точка 4.8.

Сериозни нежелани реакции са съобщавани при едновременно приложение на СИОЗС, СИОЗСН, трициклични/ тетрациклични антидепресанти и MAO инхибитори. Поради това, във връзка с MAO инхибиторната активност на разагилин, антидепресантите трябва да бъдат прилагани внимателно.

Средства, повлияващи активността на CYP1A2

In vitro проучванията на метаболизма показват, че цитохром P450 1 A2 (CYP1A2) е основният ензим, отговорен за метаболизма на разагилин.

CYP1A2 инхибитори

Едновременното приложение на разагилин и дипрофлоксацин (инхибитор на CYP1A2) повишава AUC на разагилин с 83%. Едновременното приложение на разагилин и теофилин (субстрат на CYP1A2) не повлиява фармакокинетиката на никой от продуктите. Поради това, мощните инхибитори на CYP1A2 могат да променят плазмените нива на разагилин и трябва да бъдат прилагани с внимание.

CYP1A2 индуктори

Съществува риск от понижаване на плазмените нива на разагилин при пушачи, поради индукцията на метаболизиращия ензим CYP1A2.

Други цитохром P450 изоензими

In vitro проучванията показват, че разагилин в концентрация 1 µg/ml (еквивалентно на ниво, което представлява 160 пъти средната C_{max} ~5.9-8.5 ng/ml при пациенти с Болестта на Паркинсон след



многократно дозиране с 1 mg разагилин) не инхибира цитохром P450 изоензимите, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP4A. Тези резултати показват, че е малко вероятно терапевтичните концентрации на разагилин да предизвикат клинично значимо повлияване на субстратите на тези ензими. (вижте 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 повишава пероралния клирънс на разагилин с 28%.

Тирамин/ разагилин взаимодействие:

Резултатите от пет тирамин провокирани изследвания (при доброволци и пациенти с Болест на Паркинсон) в съчетание с резултатите от мониториране на кръвното налягане след хранене в домашни условия (при 464 пациенти, лекувани с 0,5 или 1 mg дневно разагилин или плацебо като добавъчна терапия към леводопа за шест месеца без рестрикции на тирамин) и фактът, че няма съобщения за взаимодействие тирамин/ разагилин при клиничните проучвания, проведени без рестрикции на тирамин, показват, че разагилин може да бъде безопасно прилаган без диетични рестрикции на тирамин.

4.6 Фертилитет, бременност 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 показват, че разагилин инхибира пролактиновата секреция и така би могъл да инхибира лактацията.

Не е известно дали разагилин се екскретира в кърмата при хора. Необходимо е внимание, когато разагилин се приема от майки, които кърмят.

Фертилитет

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

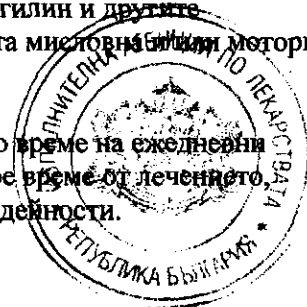
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При пациенти, които получат сомнолентност/епизоди на внезапно заспиване, разагилин може да повлиява 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 или моторна дейност по нежелан начин.

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 да шофират или да 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.

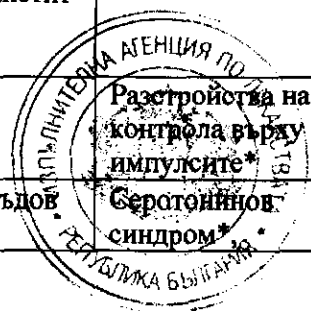
Списък на нежеланите реакции в табличен вид

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 ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), 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.

<i>Система Орган Клас</i>	<i>Много чести</i>	<i>Чести</i>	<i>Нечести</i>	<i>С неизвестна честота</i>
<i>Инфекции и инфектаци</i>		Инфлуенца		
<i>Неоплазми – доброкачествени , злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</i>		Кожен карцином		
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		Левкопения		
<i>Нарушения на имунната система</i>		Алергия		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>			Понижен апетит	
<i>Психични нарушения</i>		Депресия Халюцинации*		
<i>Нарушения на нервната</i>	Главоболие		Мозъчно-съдов инцидент	



<i>Система Орган Клас</i>	<i>Много чести</i>	<i>Чести</i>	<i>Нечести</i>	<i>С неизвестна честота</i>
<i>система</i>				прекомерна дневна сънливост (ПДС) и епизоди на внезапно заспиване (ВЗ)*
<i>Очни нарушения</i>		Конюнктивит		
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>		Вертиго		
<i>Сърдечни нарушения</i>		Ангина пекторис	Инфаркт на миокарда	
<i>Съдови нарушения</i>				Хипертония*
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>		Ринит		
<i>Стомашно- чревни нарушения</i>		Флатуленция		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		Дерматит	Везикулобулозен обрив	
<i>Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан</i>		Мускулно- скелетна болка, болка във врата, артрит		
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>		Позиви за уриниране		
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>		Висока температура, неразположение		
*Вижте точка Описание на избрани нежелани реакции				

Допълваща терапия

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

<i>Система Орган Клас</i>	<i>Много чести</i>	<i>Чести</i>	<i>Нечести</i>	<i>С неизвестна честота</i>
<i>Неоплазми – доброкачествен и, злокачествени и неопределени</i>			Кожен меланом*	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>		Понижен апетит		



Система Орган Клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Психични нарушения		Халюцинации*, абнормно сънуване	Обърканост	Разстройства на контрола върху импулсите*
Нарушения на нервната система	Дискинезия	Дистония, синдром на карпалния канал, атаксия	Мозъчно-съдов 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 и повръщане, сухота в устата		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*		Артралгия, болка във врата		
Изследвания		Понижено тегло		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Падане		

* Вижте точка Описание на избрани нежелани реакции

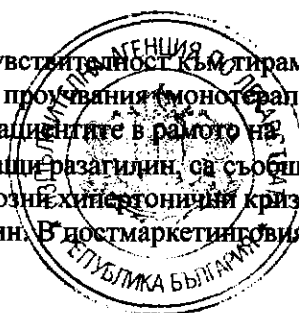
Описание на избрани нежелани реакции

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 на 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 намалява с времето.

Хипертония

Разагилин инхибира селективно MAO-B и не се свързва с повишената чувствителност към тирамин 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 тирамин. 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, obsесивно-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 заспиване (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. 9 Съобщава се за случаи на пациенти, лекувани с разагилин и други допаминергични лекарствени продукти, които заспиват, 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 събитието. За някои от тези събития се съобщава повече от 1 година след началото на лечението.

Халюцинации

Болезтта 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 съпътстваща употреба на флуоксетин или флувоксамин и разагилин, но следните антидепресанти и дози 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 агитация, 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 национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ №8,
София 1303,
тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите, съобщавани след предозиране с разагилин при дози в диапазона 3 mg до 100 mg включват хипомания, хипертензивни кризи и серотонинов синдром.

Предозирането може да се асоциира със значимо инхибиране както на MAO-A, така и на MAO-B. При проучване с еднократно дозиране здрави доброволци са получили 20 mg дневно, а при 10-дневно проучване здрави доброволци са получавали 10 mg дневно. Нежеланите реакции са били леки до умерени и не са били свързани с лечението с разагилин. При проучване с повишаване на дозата при пациенти на хронична терапия с леводопа, лекувани с 10 mg дневно разагилин, има съобщения за сърдечно-съдови нежелани реакции (включително хипертония и постурална хипотония), които са изчезнали след преустановяване на лечението. Тези симптоми могат да наподобяват тези, наблюдавани при MAO инхибиторите.

Овладяване

Няма специфичен антидот. В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат мониторираны и да се започне подходящо симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипаркинсонови лекарства, моноаминоксидазни –В инхибитори, АТС код: N04BD02

Механизъм на действие:

Разагилин е доказан мощен, необратим MAO-B селективен инхибитор, който може да предизвика повишаване на екстрацелуларните нива на допамин в стриатума. Повишените нива на допамин и последващо повишената допаминергична активност вероятно медираат благоприятните ефекти на разагилин, наблюдавани при модели на допаминергична моторна дисфункция.

1-Аминоиндан е основният активен метаболит и не е MAO-B инхибитор.

Клинична ефикасност и безопасност:

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

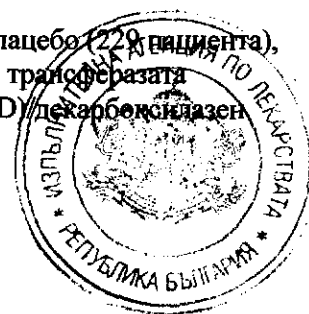
Монотерапия:

При проучване I 404 пациенти са рандомизирани на плацебо (138 пациенти), разагилин 1 mg дневно (134 пациенти) или разагилин 2 mg дневно (132 пациенти), като са били лекувани в продължение на 26 седмици без активно вещество за сравнение.

При това проучване първичното измерване на ефикасността е промяната на изходните стойности в общия резултат по Унифицираната Скала за оценка на Болестта на Паркинсон (UPDRS, части I-III). Разликата между средната промяна на изходните стойности до 26 седмица/ край на лечението (LOSF, Последно наблюдение, пренесено напред) е била статистически значима (UPDRS, части I-III: за разагилин 1 mg в сравнение с плацебо -4,2, 95% CI [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$; за разагилин 2 mg в сравнение с плацебо -3,6, 95 % CI [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$, UPDRS Motor, част II: за разагилин 1 mg в сравнение с плацебо -2,7, 95 % CI [-3,87, -1,55]; $p < 0,0001$; за разагилин 2 mg в сравнение 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 влияние върху качеството на живот (оценено по PD-QUALIF скалата).

Добавъчно лечение:

При проучване II пациентите са били рандомизирани на случаен принцип на плацебо (229 пациента), или разагилин 1 mg дневно (231 пациента), или инхибитор на катехол-О-метил трансферазата (COMT), ентакапон 200 mg, прилаган съвместно с леводопа в дози по схема (LD) /декарбонксилазен инхибитор (227 пациента) в продължение на 18 седмици.



При проучване III пациентите са били рандомизирани на случаен принцип на плацебо (159 пациента), разагилин 0,5 mg дневно (164 пациента) или разагилин 1 mg дневно (149 пациента) в продължение на 26 седмици.

При двете проучвания първичният измерител за ефикасност е била 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 подобрене спрямо плацебо, макар степента на подобрието да е била по-малка. Достоверността на резултатите, касаещи първичната крайна точка за ефикасност, е била потвърдена от съвкупност от допълнителни статистически модели и е била демонстрирана в три кохорти (ITT, 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 като достига върхови плазмени концентрации (C_{max}) след приблизително 0,5 часа. Абсолютната бионаличност на еднократна доза разагилин е около 36%. Храната не повлиява T_{max} на разагилин, въпреки че C_{max} и експозицията (AUC) се понижават съответно с приблизително 60% и 20%, когато лекарственият продукт е приеман с храна, богата на мазнини.

Тъй като AUC не се повлиява значимо, разагилин може да бъде приеман с или без храна.

Разпределение:

Средният обем на разпределение след еднократна интравенозна доза разагилин е 243 l. Свързването с плазмените протеини след еднократна перорална доза от 14C-маркиран разагилин е приблизително 60 до 70%.

Биотрансформация:

Разагилин преминава през почти пълна биотрансформация в черния дроб преди екскреция. 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 vitro* показват, че разагилин не е нито инхибитор, нито индуктор на основните CYP450 ензими (вж. точка 4.5).

Елиминиране:

След перорален прием на 14C-маркиран разагилин елиминирането се осъществява основно чрез урината (62,6%) и вторично чрез изпражненията (21,8%), с пълно възстановяване на 84,4% от дозата за период от 38 дни. По-малко от 1% разагилин се екскретира в непроменен вид в урината.

Линейност/нелинейност:

Фармакокинетиката на разагилин е линейна при дози над диапазона 0,5 – 2 mg при пациенти с Болестта на Паркинсон. Неговият терминален полуживот е 0,6 – 2 часа.



Характеристики при пациенти

Чернодробно увреждане:

При пациенти с леко чернодробно увреждане AUC и C_{max} се повишават съответно с 80% и 38%. При пациенти с умерено чернодробно увреждане AUC и C_{max} се повишават съответно с 568% и 83% (вижте точка 4.4).

Бъбречно увреждане: Фармакокинетичните характеристики на ризагилин при пациенти с леко (CL_{cr} 50-80 ml/min) и умерено (CL_{cr} 30-49 ml/min) бъбречно увреждане са сходни с тези при здрави субекти.

Пациенти в старческа възраст:

Възрастта има малко влияние върху фармакокинетиката на ризагилин 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.

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

Ризагилин не е проявил карциногенни свойства при плъхове при системна експозиция в дози 84 - 339 пъти по-високи от очакваните плазмени експозиции при хора при доза 1 mg дневно. 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 дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Прежатиализирано нишесте (царевично)
Талк
Натриев стеарил фумарат

6.2 Несъвместимости

<Неприложимо>

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери Alu/Alu, Прозрачни PVC/PE/PVDC-алуминий блистери.



Налични са опаковки, съдържащи 7, 10, 28, 30, 60, 100 таблетки.

HDPE контейнер за таблетки с PP защитена от деца капачка на винт, съдържащи сушител (силициев гел).

Налична е опаковка, съдържаща 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol 3011, Кипър.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20160015

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

Дата на първо разрешаване: 07 ануари 2016 г.

Дата на последно подновяване: 26 май 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/ 2020

