

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160058
Разрешение №	BG/MMP-44872
Одобрение №	07-03-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Разагилин Акорд 1 mg таблетки
Rasagiline Accord 1 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вж. 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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Разагилин се прилага перорално веднъж дневно в доза от 1 mg със или без леводопа.

Може да се приема със или без храна.

Пациенти в старческа възраст: При пациенти в старческа възраст не се изисква промяна в режима на дозиране.

Педиатрична популация: Разагилин Акорд не се препоръчва за употреба при деца и юноши, поради липса на данни относно безопасността и ефикасността.

Пациенти с чернодробно увреждане: Употребата на разагилин при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказана (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 лека чернодробно увреждане. В случай на прогресиране от леко към умерено чернодробно увреждане, приемът на разагилин трябва да бъде преустановен (вж. точка 4.4.).

Пациенти с бъбречно увреждане: При бъбречно увреждане не се налага промяна в режима на дозиране.



4.3 Противопоказания

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

Съпътстващо лечение с други моноаминоксидазни (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.

Разагилин е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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.

При пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или допаминергични средства могат да се появят разстройства на контрола на импулсите (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 разагилин, включващи случаи на компулсии, натрапливи мисли, патологично влечение към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, импулсивно поведение и компулсивно харчене или пазаруване.

Тъй като разагилин усилва ефектите на леводопа, нежеланите ефекти от леводопа могат да се увеличат и съществуващата преди това дискинезия да бъде обострена. Понижаването на дозата на леводопа може да облекчи този страничен ефект.

Съществуват доклади за хипотензивни ефекти, когато разагилин е прилаган едновременно с леводопа. Пациентите с Паркинсонова болест са особено уязвими към нежеланите ефекти на хипотензия поради съществуващите проблеми с походката.

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

По време на програмата за клинична разработка, появата на случаи на меланом подтикват към обмисляне на вероятната връзка с разагилин. Събраните данни предполагат, че самата Паркинсонова болест, а не някой конкретен лекарствен продукт, се свързва с повишен риск от рак на кожата (не само меланома конкретно). Всяка подозрителна кожна лезия трябва да бъде преценена от специалист.

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

Съществуват голям брой известни взаимодействия между неселективните MAO инхибитори и други лекарствени продукти.

Разагилин не трябва да бъде прилаган едновременно с други MAO инхибитори (включително медицински 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.).

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 разагилин и петидин е противопоказано (вж. точка 4.3.).

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

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

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.

При пациенти с Паркинсонова болест, лекувани с леводопа при хронично състояние, не се наблюдава клинично значим ефект на леводопа върху клирънса на разагилин.

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

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

In vitro проучванията са показали, че разагилин при концентрация 1mg/ml (еквивалентна на ниво, което представлява 160 пъти средната C_{max} ~5.9-8.5 ng/ml при пациенти с Паркинсонова болест след многократен прием на доза 1 mg разагилин) не инхибира цитохром P450 изоензимите, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2D7, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5.



СУР4А. 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.

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 ПБ), в съчетание с резултатите от мониториране при домашни условия на кръвното налягане след хранене (сред 464 пациента, лекувани с 0,5 или 1 mg/ден разагилин или плацебо като съпътстваща терапия на леводопа в 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, бременност и кърмене

Няма клинични данни за случаи на бременност с експозиция на разагилин. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3.). Предписването на бременни жени трябва да бъде с повишено внимание.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху 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 Акорд не им въздейства по нежелан начин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на клиничната програма с разагилин, общо 1361 пациента са били третирани с разагилин за 3 076,4 пациент-години. По време на двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания 529 пациенти са били третирани с разагилин 1 mg/ден в продължение на 212 пациент-години, а 539 пациенти са приемали плацебо в продължение на 213 пациент-години.

Монотерапия

Списъкът по-долу включва нежелани реакции, които са били докладвани с по-висока честота в плацебо-контролирани проучвания, при пациенти, приемащи 1 mg/ден разагилин (група на разагилин n=149, плацебо група n=151).

Нежеланите реакции с поне 2% разлика над плацебо са маркирани с *курсив*.

В скоби е отбелязана честотата на нежеланата реакция (% пациенти), съответно разагилин срещу (с/у) плацебо.

Нежеланите реакции са подредени в подгрупи по честота, при използване на следната терминология: 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 $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Инфекции и инфестации

Чести: *инфлуенца (4,7% с/у 0,7%)*



Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) Чести: кожен карцином (1,3% с/у 0,7%)
Нарушения на кръвта и лимфната система Чести: левкопения (1,3% с/у 0%)
Нарушения на имунната система Чести: алергия (1,3% с/у 0,7%)
Нарушения на метаболизма и храненето Нечести: намален апетит (0,7% с/у 0%)
Психични нарушения Чести: депресия (5,4% с/у 2%), халюцинации (1,3% с/у 0,7%)
Нарушения на нервната система Много чести: главоболие (14,1% с/у 11,9%) Нечести: мозъчносъдови инциденти (0,7% с/у 0%)
Нарушения на очите Чести: конюнктивит (2,7% с/у 0,7%)
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: вертиго (2,7% с/у 1,3%)
Сърдечни нарушения Чести: ангина пекторис (1,3% с/у 0%) Нечести: инфаркт на миокарда (0,7% с/у 0%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести: ринит (3,4% с/у 0,7%)
Стомашно-чревни нарушения Чести: флатуленция (1,3% с/у 0%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести: дерматит (2,0% с/у 0%) Нечести: везикулобулозен обрив (0,7% с/у 0%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Чести: мускулно-скелетна болка (6,7% с/у 2,6%), болки във врата (2,7% с/у 0%), артрит (1,3% с/у 0,7%)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести: позиви за уриниране (1,3% с/у 0,7%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Чести: температура (2,7% с/у 1,3%), неразположение (2% с/у 0%)

Съпътстваща терапия

Списъкът по-долу включва нежелани реакции, които са били докладвани с по-висока честота, при пациенти, приемащи 1 mg/ден разагилин в плацебо-контролирани проучвания (група на разагилин n=380, плацебо група n=388). В скоби е отбелязана честотата на нежеланата реакция (% пациенти), съответно разагилин срещу (с/у) плацебо.

Нежеланите реакции с поне 2% разлика над плацебо са маркирани с курсив.

Нежеланите реакции са подредени в подгрупи по честота, при използване на следната терминология: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$).

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) Нечести: Кожен карцином (0,5% с/у 0,3%)
Нарушения на метаболизма и храненето Чести: намален апетит (2,4% с/у 0,8%)
Психични нарушения Чести: халюцинации (2,9% с/у 2,1%), абнормни сънища (2,1% с/у 0,8%)



Нечести: обърканост (0,8% с/у 0,5%)
Нарушения на нервната система Много чести: <i>дискинезия (10,5% с/у 6,2%)</i> Чести: <i>дистония (2,4% с/у 0,8%), синдром на карпалния канал (1,3% с/у 0%), атаксия (1,6% с/у 0,3%)</i> Нечести: <i>мозъчносъдови инциденти (0,5% с/у 0,3%)</i>
Сърдечни нарушения Нечести: <i>ангина пекторис (0,5% с/у 0%)</i>
Съдови нарушения Чести: <i>ортостатична хипотензия (3,9% с/у 0,8%)</i>
Стомашно-чревни нарушения Чести: <i>абдоминална болка (4,2% с/у 1,3%), конституция (4,2% с/у 2,1%), гадене и повръщане (8,4% с/у 6,2%), сухота в устата (3,4% с/у 1,8%)</i>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести: <i>обрив (1,1% с/у 0,3%)</i>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Чести: <i>артралгия (2,4% с/у 2,1%), болки във врата (1,3% с/у 0,5%)</i>
Изследвания Чести: <i>намалено тегло (4,5% с/у 1,5%)</i>
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции Чести: <i>падания (4,7% с/у 3,4%)</i>

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.

Известно е, че сериозни нежелани лекарствени реакции възникват при едновременната употреба на SSRI, SNRI, трициклични/тетрациклични антидепресанти и MAO-инхибитори. В постмаркетинговия период пациенти, лекувани едновременно с антидепресанти/SNRI и разагилин, са съобщили случаи на серотонинов синдром, свързан с ажитираност, объркване, скованост, пирексия и миоклонус.

При клиничните проучвания с разагилин не е била разрешена едновременната употреба на флуоксетин или флуоксамин 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. Не са били наблюдавани случаи на серотонинов синдром по време на клиничната програма с разагилин, при която 115 пациенти са били едновременно изложени на разагилин и трициклични антидепресанти, както и 141 пациенти са били изложени едновременно на разагилин и SSRI/SNRI.

През постмаркетинговия период при пациенти, приемащи разагилин, са съобщени случаи на повишено кръвно налягане, включително редки случаи на хипертонична криза, свързана с поглъщане на неизвестни количества храни, богати на тирамин.

При MAO инхибиторите има съобщения за лекарствени взаимодействия при едновременното им използване със симпатомиметични лекарствени продукти.

През постмаркетинговия период има един случай на повишено кръвно налягане при пациент, използвал офталмичния вазоконстриктор тетрахидрозолин хидрохлорид, докато е приемал разагилин.



Разстройства на контрола на импулсите

Патологично влечение към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене или пазаруване, скронност към преяждане и компулсивно хранене могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или допаминергични средства. Сходен модел на разстройства на контрола на импулсите е бил докладван в постмаркетинговия период с разагилин, който също включва компулсии, натрапливи мисли и импулсивно поведение (виж точка 4.4).

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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозиране: Докладваните симптоми след предозиране с разагилин при дози, вариращи от 3 mg до 100 mg, включват дисфория, 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 събития са били леки до умерени и несвързани с лечението с разагилин. В проучвания с увеличаваща се доза, при 8 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.

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 В.

АТС-код: N04BD02

Механизъм на действие:

Доказано е, че разагилин е мощен, необратим MAO-B селективен инхибитор, който може да предизвика 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 проучвания

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/прекръстване 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 подобрене спрямо плацебо, макар и 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 /с намерение за лечение/, на протокол и завършили проучването).

Вторичните измерители за ефикасност включват обща оценка на подобрието от изследвателя, 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 пик на плазмената 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 сападат съответно с 60% и 20% приблизително, когато лекарствения продукт се приема с храна.



богата на мазнини. Тъй като AUC не се повлиява значимо, ризагилин може да се приема с или без храна.

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

Метаболизъм: Преди екскреция ризагилин претърпява почти пълна биотрансформация в черния дроб. Метаболизмът на ризагилин 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 ризагилин зависят от цитохром P450 системата, където CYP1A2 е основният изоензим, включен в метаболизма на ризагилин. Установено е също, че конюгацията на ризагилин и неговите метаболити е основен път за елиминиране, водещ до образуване на глюкуронидите.

Екскреция: След перорално прилагане на 14C-белязан ризагилин, основният 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% ризагилин се екскретира като непроменен продукт в урината.

Линейност/нелинейност: Кинетиката на ризагилин е линейна при дози над интервала 0,5-2 mg. Терминалният полуживот е 0,6-2 часа.

Характеристики при пациенти

Пациенти с 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.).

Пациенти с бъбречно увреждане: Фармакокинетичните характеристики на ризагилин при хора с леко (CL_{Cr} 50-80 ml/min) и умерено (CL_{Cr} 30-49 ml/min) бъбречно увреждане са сходни с тази при здрави индивиди.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Ризагилин 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 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 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
Царевично нишесте
Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Талк
Натриев стеарилфумарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изиска специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

DE/H/4367/001/DC

Блистери алуминий/алуминий, прозрачни блистери PVC/PE/PVdC-алуминий.
Опаковки от 7, 10, 28, 30, 60, 100 или 112 таблетки.

Контейнер от полиетилен с висока плътност (HDPE), с пролипропиленова (PP) капачка на винт, защитена от деца, съдържаща сушител (силикагел).
Опаковка от 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20160008

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

Дата на първо разрешаване: 07.01.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2019 г.

