

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

АЗАГЛІН® АСІНО,

таблетки по 1 мг

(1 таблетка містить 1 мг разагіліну)

Це короткий опис плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу АЗАГЛІН® АСІНО. ПУР детально описує важливі ризики, пов'язані з АЗАГЛІН® АСІНО, як можна мінімізувати ці ризики та як буде отримано додаткову інформацію про ризики та відсутню інформацію препарату АЗАГЛІН® АСІНО.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АЗАГЛІН® АСІНО містить важливу інформацію для медичних працівників і пацієнтів про те, як слід застосовувати препарат АЗАГЛІН® АСІНО.

I. Лікарський засіб та для чого він застосовується

Лікарський засіб АЗАГЛІН® АСІНО, таблетки по 1 мг застосовують у дорослих для лікування ідіопатичної хвороби Паркінсона (ХП) як монотерапія або як додаткова терапія з агоністами дофаміну або з леводопою у пацієнтів із коливаннями кінцевої дози. Діюча речовина містить разагілін, і його призначають перорально.

II. Ризики, що пов'язані з лікарським засобом, та заходи по мінімізації або додаткової характеристики ризиків

До важливих ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу АЗАГЛІН® АСІНО, належать такі ризики:

Основні проблеми з безпеки	
Важливі виявлені ризики	Ортостатична гіпотензія Розлади контролю над спонуканнями Серотоніновий синдром Одночасне застосування разагіліну із антидепресантами (СІЗЗС, СІЗЗСН, трициклічними і тетрациклічними антидепресантами), СYP1A2 інгібіторами та інгібіторами MAO Надмірна сонливість в денний час та епізоди раптового засинання
Важливі потенційні ризики	Одночасне застосування з петидином та симпатоміметиками Злоякісна меланома Гіпертензія
Відсутня інформація	Застосування в період вагітності та годування груддю

До рутинних заходів, спрямованих на мінімізацію важливих ризиків, властивих лікарському засобу АЗАГЛІН® АСІНО, належать:

По-перше, спеціальна інформація або іншими словами – заходи щодо мінімізації важливих ризиків, у вигляді застережень та порад щодо правильного використання ЛЗ АЗАГЛІН® АСІНО, що зазначена в інструкції для його медичного застосування і адресована пацієнтам та медичним працівникам, а саме:

1. Ортостатична гіпотензія

Особливості застосування

Одночасне застосування разагіліну та леводопи

Повідомлялося про випадки ортостатичної гіпотензії, що спостерігалася під час одночасного прийому разагіліну та леводопи. Пацієнти із хворобою Паркінсона є особливо уразливими до побічних реакцій у вигляді гіпотензії через існуючі проблеми із ходою.

Передозування

Під час дослідження із застосуванням високих доз разагіліну у пацієнтів, які отримували постійну терапію леводопою та разагіліном у дозі 10 мг/добу, повідомлялося про побічні реакції з боку серцево-судинної системи (включаючи артеріальну гіпертензію та постуральну гіпотензію), які минали після відміни лікування.

Побічні реакції

Резюме профілю безпеки

Відомо, що у клінічних дослідженнях у пацієнтів із хворобою Паркінсона найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції: ортостатична гіпотензія як доповнення до терапії леводопою. Ці побічні реакції не були пов'язані з підвищеною швидкістю відміни препарату.

Ад'ювантна терапія

З боку судинної системи: часто – ортостатична гіпотензія*.

* Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій

Опис окремих побічних реакцій

Ортостатична гіпотензія

У сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях тяжка ортостатична гіпотензія була зареєстрована в одного суб'єкта (0,3%) у групі разагіліну (допоміжні дослідження), у групі плацебо – жодного. Дані клінічних досліджень також свідчать про те, що ортостатична гіпотензія виникає найчастіше в перші два місяці прийому разагіліну і має тенденцію до зниження з часом.

2. Розлади контролю над спонуканнями

Особливості застосування

Розлади контролю над спонуканням

Розлади контролю над спонуканнями можуть виникати у пацієнтів, які приймають агоністи дофаміну та/або проходять дофамінергічну терапію. Повідомлення про подібні випадки розладів контролю над спонуканнями були отримані для разагіліну у постмаркетинговий період. Стан пацієнтів слід постійно перевіряти щодо наявності розладів контролю над спонуканнями. Пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, необхідно поінформувати про зміни у поведінці, що свідчать про розлади контролю над спонуканнями, які спостерігалися у пацієнтів під час прийому разагіліну, включаючи компульсії, нав'язливі думки, патологічний потяг до азартних ігор, підвищення лібідо, гіперсексуальність, імпульсивну поведінку, а також патологічні потяги до витрачання грошей або придбання речей.

Побічні реакції

Ад'ювантна терапія

Психічні розлади: невідомо – розлади контролю над спонуканням*.

* Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій

Розлади контролю над спонуканнями

У плацебо-контрольованому дослідженні монотерапії було зареєстровано один випадок гіперсексуальності. Під час постмаркетингового впливу з невідомою частотою повідомлялося про наступне: компульсії, компульсивне бажання здійснювати покупки, дерматилomanія, синдром порушення дофамінової регуляції, порушення контролю над імпульсами, імпульсивна поведінка, kleptomнія, крадіжка, нав'язливі думки, obsesивно-компульсивний розлад, стереотипність, азартні ігри, патологічна азартність, посилення лібідо, гіперсексуальність, психосексуальні розлади, сексуально-неадекватна поведінка.

Половина зареєстрованих випадків розладів контролю над спонуканням були оцінені як серйозні. Лише поодинокі випадки, про які повідомлялося, не відновилися на момент повідомлення.

3. Серотоніновий синдром

Передозування

Симптоми

Симптоми передозування разагіліном при застосуванні доз від 3 мг до 100 мг: серотоніновий синдром.

Побічні реакції

Монотерапія

З боку нервової системи: невідомо – серотоніновий синдром*.

* Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій

Ад'ювантна терапія

З боку нервової системи: невідомо – серотоніновий синдром*.

* Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій

Серотоніновий синдром

Під час клінічних досліджень одночасно не застосовували флуоксетин або флувоксамін з разагіліном, однак застосовували антидепресанти з разагіліном: амітриптилін ≤ 50 мг на добу, тразодон ≤ 100 мг на добу, циталопрам ≤ 20 мг на добу, сертралін ≤ 100 мг на добу та пароксетин ≤ 30 мг на добу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»). В ході постмаркетингових досліджень повідомлялося про випадки виникнення серотонінового синдрому, що проявляється у вигляді ажитації, сплутаності свідомості, ригідності м'язів, гіпертермії та міоклонічних судом, у пацієнтів, які застосовували антидепресанти, меперидин, трамадол, метадон або пропоксифен одночасно з разагіліном.

4. Одночасне застосування разагіліну із антидепресантами (СІЗЗС, СІЗЗСН, трициклічними і тетрациклічними антидепресантами), СYP1A2 інгібіторами та інгібіторами MAO.

Протипоказання

Одночасне лікування іншими інгібіторами MAO (у тому числі лікарськими засобами та рослинними зборами, наприклад такими, що містять звіробій продірявлений) або петидином (перерва між відміною разагіліну та початком терапії цими препаратами повинна становити не менше 14 днів).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»

Інгібітори MAO

Протипоказано одночасно застосовувати разагілін з іншими інгібіторами MAO (у тому числі з лікарськими засобами та рослинними зборами, що містять звіробій продірявлений), оскільки в результаті неселективного пригнічення MAO існує ризик накопичення норадреналіну, що може призвести до розвитку гіпертензивного кризу (див. розділ «Протипоказання»).

СІЗЗС/СІЗЗСН/три- та тетрациклічні антидепресанти

Слід уникати одночасного застосування разагіліну з флуоксетином та флувоксаміном (див. розділ «Особливості застосування»).

Про одночасне застосування разагіліну з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)/селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СІЗЗС) у клінічних дослідженнях див. розділ «Побічні реакції».

Повідомлялося про розвиток серйозних побічних реакцій при одночасному застосуванні разагіліну із СІЗЗС, СІЗЗСН, трициклічними/тетрациклічними антидепресантами та інгібіторами MAO. Тому, оскільки разагілін є активним інгібітором MAO, слід з обережністю застосовувати разагілін з антидепресантами.

Засоби, що впливають на активність СYP1A2

In vitro при дослідженнях метаболізму було відзначено, що цитохром P450 1A2 (СYP1A2) є головним ферментом, відповідальним за метаболізм разагіліну.

Інгібітори СYP1A2

Одночасне застосування разагіліну та ципрофлоксацину (інгібітор ізоферменту СYP1A2) підвищує AUC разагіліну на 83 %. Одночасне застосування разагіліну та теофіліну (субстрат СYP1A2) не впливає на фармакокінетику жодного з препаратів. Отже, сильні інгібітори СYP1A2 можуть змінити рівень разагіліну в плазмі крові, тому одночасно їх слід застосовувати з обережністю.

Індуктори СYP1A2

Існує ризик того, що у зв'язку з індукцією ізоферменту CYP1A2 в курців може зменшитись концентрація разагіліну в плазмі.

Інші ізоферменти цитохрому P450

In vitro дослідження показали, що разагілін у концентрації 1 мкг/мл (що еквівалентно концентрації, яка перевищує в 160 раз середню C_{max} (5,9–8,5 нг/мл) після багаторазового введення 1 мг разагіліну пацієнтам із хворобою Паркінсона) не інгібує ізоферменти CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 і CYP4A цитохрому P450. Це може свідчити про те, що разагілін у терапевтичних концентраціях не може впливати на метаболізм цих ізоферментів та виявляти клінічно значущі ефекти.

Особливості застосування

Однчасне застосування разагіліну з іншими лікарськими засобами

Слід уникати застосування разагіліну разом з флуоксетином або флувоксаміном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Перерва між відміною флуоксетину та початком терапії разагіліном повинна становити не менше 5 тижнів. Перерва між відміною разагіліну та початком терапії флуоксетином або флувоксаміном повинна становити не менше 14 днів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Пацієнтів слід попереджати про можливі адитивні ефекти седативних засобів, алкоголю або інших депресантів центральної нервової системи (наприклад, бензодіазепіни, антипсихотики, антидепресанти) у разі їх застосування в комбінації з разагіліном або при прийомі супутніх препаратів, які збільшують плазмові рівні разагіліну (наприклад, ципрофлоксацин) (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції

Серотоніновий синдром

Під час клінічних досліджень одночасно не застосовували флуоксетин або флувоксамін з разагіліном, однак застосовували антидепресанти з разагіліном: амітриптилін ≤ 50 мг на добу, тразодон ≤ 100 мг на добу, циталопрам ≤ 20 мг на добу, сертралін ≤ 100 мг на добу та пароксетин ≤ 30 мг на добу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). В ході постмаркетингових досліджень повідомлялося про випадки виникнення серотонінового синдрому, що проявляється у вигляді ажитації, сплутаності свідомості, ригідності м'язів, гіпертермії та міоклонічних судом, у пацієнтів, які застосовували антидепресанти, меперидин, трамадол, метадон або пропоксифен одночасно з разагіліном.

5. Надмірна сонливість в денний час та епізоди раптового засинання

Особливості застосування

Дофамінергічні ефекти

Надмірна денна сонливість (НДС) та епізоди раптового настання сну (РНС)

Разагілін може спричиняти сонливість в денний час, а іноді, особливо при одночасному застосуванні з іншими дофамінергічними засобами, – засинання під час виконання повсякденної діяльності. У зв'язку з цим пацієнтів потрібно поінформувати про необхідність проявляти обережність при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами під час лікування разагіліном. Пацієнтам із сонливістю та/або епізодами раптового нападу сонливості слід утримуватись від керування автомобілем та роботи з іншою технікою (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Разагілін може суттєво впливати на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами у пацієнтів, які відчувають сонливість/раптові епізоди сну.

Пацієнтам слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі зі складними механізмами доти, доки вони не будуть впевнені, що разагілін не має шкідливого впливу.

Пацієнти, які лікуються разагіліном та у яких виникла сонливість та/або раптові епізоди сну, повинні бути поінформовані про утримання від керування транспортними засобами або участі

в діяльності, під час якої через ослаблену пильність вони можуть наражати себе або інших на небезпеку отримання серйозної травми або загибелі (наприклад, при управлінні машинним обладнанням), доти, доки вони не набули достатнього досвіду лікування разагіліном та іншими дофамінергічними засобами, щоб оцінити, чи впливають вони несприятливо на їх розумову і/або рухову активність.

Якщо посилення сонливості або нові епізоди раптового засинання спостерігаються під час повсякденної діяльності (наприклад перегляду телевізора, поїздки в автомобілі як пасажира і т. д.) будь-коли протягом лікування, то пацієнти не повинні керувати автотранспортом та брати участь в потенційно небезпечних видах діяльності.

Пацієнти не повинні керувати автотранспортом, управляти механізмами або виконувати висотні роботи під час лікування, якщо вони раніше відчували сонливість і/або раптові напади засинання без попередження перед використанням разагіліну.

Побічні реакції

Монотерапія

З боку нервової системи: невідомо – надмірна денна сонливість та епізоди раптового настання сну*.

* Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій

Ад'ювантна терапія

З боку нервової системи: невідомо – надмірна денна сонливість та епізоди раптового настання сну*.

* Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій

Надмірна сонливість в денний час та епізоди раптового засинання

Надмірна сонливість протягом дня (гіперсомнія, млявість, седація, напади сну, сонливість та раптові засинання) може виникати у пацієнтів, які застосовують агоністи дофаміну та/або інші види терапії дофамінергічними засобами. Про подібні випадки надмірної сонливості в денний час повідомлялося в постмаркетинговий період застосування разагіліну.

Повідомлялося про випадки засинання під час виконання повсякденної діяльності у пацієнтів, які отримували разагілін та інші дофамінергічні засоби. Незважаючи на те, що багато хто з цих пацієнтів повідомили про сонливість в той час, як приймали разагілін з іншими дофамінергічними засобами, деякі з них відзначали, що у них не було ніяких попереджувальних ознак, таких як надмірна сонливість, і вважали, що вони були безпосередньо перед подією. Деякі з цих випадків були зареєстровані більше ніж через рік після початку лікування.

6. Злоякісна меланома

Особливості застосування

Меланома

За даними ретроспективного когортного дослідження, припускається можливе підвищення ризику розвитку меланоми при застосуванні разагіліну, особливо у разі тривалого застосування та/або високої кумулятивної дози разагіліну. Будь-які підозрілі ураження шкіри повинні бути обстежені фахівцем. Пацієнтам слід рекомендувати при появі будь-якого нового чи зміні вже існуючого порушення з боку шкіри звернутися за консультацією до дерматолога.

Побічні реакції

Ад'ювантна терапія

Доброякісні, злоякісні та нез'ясовані новоутворення (включаючи кістки та поліпи): нечасто – меланома шкіри*.

* Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій

Злоякісна меланома

Захворюваність меланомою шкіри в плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях становила 2/380 (0,5 %) при застосуванні разагіліну 1 мг одночасно з групою лікування леводопою порівняно 1/388 (0,3%) з групою плацебо. Протягом постмаркетингового періоду повідомлялося про додаткові випадки злоякісної меланоми. У всіх звітах ці випадки вважалися серйозними.

7. Одночасне лікування петидином або симпатоміметиками

Противоказання

Одночасне лікування петидином (перерва між відміною разагіліну та початком терапії цими препаратами повинна становити не менше 14 днів).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Петидин

Повідомлялося про розвиток серйозних побічних реакцій у разі одночасного застосування петидину та інгібіторів MAO, у тому числі інших селективних інгібіторів MAO-B. Одночасне застосування разагіліну та петидину протипоказано (див. розділ «Противоказання»).

Симпатоміметики

Повідомлялося про взаємодію інгібіторів MAO та симпатоміметиків при їх одночасному застосуванні. Зважаючи на MAO-інгібуючу активність разагіліну, не рекомендується його одночасне застосування з симпатоміметиками, що звужують судини при пероральному прийомі або для назального застосування та з протизастудними препаратами, що містять ефедрин або псевдоєфедрин (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування

Одночасне застосування разагіліну з іншими лікарськими засобами

Не рекомендоване супутнє застосування разагіліну та декстрометорфану або симпатоміметиків, наприклад тих, що входять до складу назальних або пероральних судинозвужувальних лікарських засобів або протизастудних препаратів, що містять ефедрин або псевдоєфедрин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

8. Гіпертензія

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Інгібітори MAO

Протипоказано одночасно застосовувати разагілін з іншими інгібіторами MAO (у тому числі з лікарськими засобами та рослинними зборами, що містять звіробій продірявлений), оскільки в результаті неселективного пригнічення MAO існує ризик накопичення норадреналіну, що може призвести до розвитку гіпертензивного кризу (див. розділ «Противоказання»).

Тирамін/разагілін-взаємодія

У 5 клінічних дослідженнях за участі добровольців та пацієнтів з хворобою Паркінсона (464 пацієнти застосовували 0,5–1 мг/добу разагіліну або плацебо, як додаткову терапію до леводопи протягом 6 місяців без обмеження прийому тираміну) результати контролю артеріального тиску після їди показали, що відсутня будь-яка взаємодія разагіліну та тираміну, тому разагілін можна застосовувати на тлі дієти без обмеження прийому тираміну.

Передозування

Симптоми

Симптоми передозування разагіліном при застосуванні доз від 3 мг до 100 мг: гіпертензивний криз.

Під час дослідження із застосуванням високих доз разагіліну у пацієнтів, які отримували постійну терапію леводопою та разагіліном у дозі 10 мг/добу, повідомлялося про побічні реакції з боку серцево-судинної системи (включаючи артеріальну гіпертензію та постуральну гіпотензію), які минали після відміни лікування.

Побічні реакції

Монотерапія

З боку судин: невідомо – артеріальна гіпертензія*.

* Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій

Ад'ювантна терапія

З боку судинної системи: невідомо – артеріальна гіпертензія*.

* Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій

Артеріальна гіпертензія

Разагілін селективно інгібує MAO-B і не пов'язаний із підвищенням чутливості до тираміну у зазначеній дозі (1 мг/добу). У сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях (монотерапія та

допоміжна терапія) не повідомлялося про тяжку артеріальну гіпертензію у жодного пацієнта, який отримував разагілін. У постмаркетинговий період повідомлялося про випадки підвищення артеріального тиску, включаючи поодинокі випадки гіпертензивного кризу, пов'язаного з прийомом їжі, багатой на тирамін, у пацієнтів, які застосовували разагілін. У постмаркетинговий період повідомлялося про випадок підвищення артеріального тиску у пацієнта, який приймав разагілін сумісно з очним вазоконстриктором тетрагідрозоліну гідрохлоридом.

Інформація про безпеку застосування лікарського засобу АЗАГІЛІН® АСІНО у період вагітності або годування груддю, відсутня на момент подання даного плану управління ризиками і відноситься до «Відсутньої інформації». Однак неможливо виключити, що застосування лікарського засобу АЗАГІЛІН® АСІНО у період вагітності або годування груддю може вплинути на його безпечне використання, тому застереження з цього приводу також вносяться у його інструкцію для медичного застосування і адресовані пацієнтам та медичним працівникам:

9. Застосування у період вагітності або годування груддю.

Особливості застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає клінічних даних щодо застосування разагіліну вагітним. Дослідження на тваринах не показали прямого чи непрямого шкідливого впливу на репродуктивну токсичність. Як запобіжний захід, бажано уникати застосування разагіліну під час вагітності.

Годування груддю

Доклінічні дані свідчать, що разагілін інгібує секрецію пролактину і, як наслідок, – пригнічує лактацію. Невідомо, чи проникає разагілін в грудне молоко. Слід з обережністю призначати разагілін у період годування груддю.

По-друге, кількість готових лікарських форм в упаковці, щоб забезпечити правильне використання ліків .

ЛЗ АЗАГІЛІН® АСІНО випускається по 10 таблеток у блістері та по 3 або по 10 блістерів для зручності застосування пацієнтами і розрахована як на короткий період застосування (на місяць) так і на безперервний та послідовний прийом (упаковка №100).

По- третє, щодо правового статусу відпуску ЛЗ АЗАГІЛІН® АСІНО, то з метою мінімізації ризиків препарат має статус рецептурного і повинен відпускаться з аптеки лише по рецепту лише за призначення лікарів, які мають досвід лікування хвороби Паркінсона.

Важливі ризики властиві ЛЗ АЗАГІЛІН® АСІНО не потребують додаткових заходів з їх мінімізації.

На додаток до зазначено вище, потрібно зауважити, що інформація про побічні реакції ЛЗ АЗАГІЛІН® АСІНО збирається постійно та регулярно аналізується, щоб у разі необхідності можна було вжити негайних заходів з метою безпечного застосування препарату.

II.A Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливими ризиками, пов'язаними з застосуванням лікарського засобу АЗАГІЛІН® АСІНО, є ризики, що потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб пацієнти могли безпечно приймати лікарський засіб. Важливі ризики можна вважати виявленими або потенційними. Виявлені ризики – це проблеми, для яких є достатні докази зв'язку із застосуванням препарату. Потенційні ризики – це ризики, зв'язок яких із застосуванням цього лікарського засобу можливий на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація стосується інформації про безпеку лікарського засобу, яка на даний момент відсутня і яку необхідно зібрати.

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі виявлені ризики	Ортостатична гіпотензія Розлади контролю над спонуканнями Серотоніновий синдром Одночасне застосування разагіліну із антидепресантами (СІЗЗС, СІЗЗСН, трициклічними і тетрациклічними антидепресантами), СУР1А2 інгібіторами та інгібіторами МАО Надмірна сонливість в денний час та епізоди раптового засинання
Важливі потенційні ризики	Одночасне застосування з петидином та симпатоміметиками Злоякісна меланома Гіпертензія
Відсутня інформація	Застосування в період вагітності та годування груддю

II.B Резюме важливих ризиків

Проблема з безпеки	Заходи щодо мінімізації ризику	Діяльність з фармаконагляду
Ортостатична гіпотензія	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування застосування в наступні розділи:</p> <p>Особливості застосування <i>Одночасне застосування разагіліну та леводопи</i> Повідомлялося про випадки ортостатичної гіпотензії, що спостерігалася під час одночасного прийому разагіліну та леводопи. Пацієнти із хворобою Паркінсона є особливо уразливими до побічних реакцій у вигляді гіпотензії через існуючі проблеми із ходом.</p> <p>Передозування Під час дослідження із застосуванням високих доз разагіліну у пацієнтів, які отримували постійну терапію леводопою та разагіліном у дозі 10 мг/добу, повідомлялося про побічні реакції з боку серцево-судинної системи (включаючи артеріальну гіпертензію та постуральну гіпотензію), які минали після відміни лікування.</p> <p>Побічні реакції <u>Резюме профілю безпеки</u> Відомо, що у клінічних дослідженнях у пацієнтів із хворобою Паркінсона найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції: ортостатична гіпотензія як доповнення до терапії леводопою. Ці побічні реакції не були пов'язані з підвищеною швидкістю відміни препарату.</p> <p><u>Ад'ювантна терапія</u> З боку судинної системи: часто – ортостатична гіпотензія*. * Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій</p> <p><u>Опис окремих побічних реакцій</u> <i>Ортостатична гіпотензія</i> У сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях тяжка ортостатична гіпотензія була зареєстрована в одного</p>	<p>Рутинна діяльність з фармаконагляду Додаткові заходи не пропонуються</p>

	<p>суб'єкта (0,3%) у групі разагіліну (допоміжні дослідження), у групі плацебо – жодного. Дані клінічних досліджень також свідчать про те, що ортостатична гіпотензія виникає найчастіше в перші два місяці прийому разагіліну і має тенденцію до зниження з часом.</p>	
<p>Розлади контролю над спонуканнями</p>	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування застосування в наступні розділи:</p> <p><i>Особливості застосування</i></p> <p><i>Розлади контролю над спонуканнями</i></p> <p>Розлади контролю над спонуканнями можуть виникати у пацієнтів, які приймають агоністи дофаміну та/або проходять дофамінергічну терапію. Повідомлення про подібні випадки розладів контролю над спонуканнями були отримані для разагіліну у постмаркетинговий період. Стан пацієнтів слід постійно перевіряти щодо наявності розладів контролю над спонуканнями. Пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, необхідно поінформувати про зміни у поведінці, що свідчать про розлади контролю над спонуканнями, які спостерігалися у пацієнтів під час прийому разагіліну, включаючи компульсії, нав'язливі думки, патологічний потяг до азартних ігор, підвищення лібідо, гіперсексуальність, імпульсивну поведінку, а також патологічні потяги до витрачання грошей або придбання речей.</p> <p><i>Побічні реакції</i></p> <p><u>Ад'ювантна терапія</u></p> <p><i>Психічні розлади:</i> невідомо – розлади контролю над спонуканнями*.</p> <p>* Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій</p> <p><i>Розлади контролю над спонуканнями</i></p> <p>У плацебо-контрольованому дослідженні монотерапії було зареєстровано один випадок гіперсексуальності. Під час постмаркетингового впливу з невідомою частотою повідомлялося про наступне: компульсії, компульсивне бажання здійснювати покупки, дерматиломанія, синдром порушення дофамінової регуляції, порушення контролю над імпульсами, імпульсивна поведінка, kleptomaniya, крадіжка, нав'язливі думки, obsesivno-kompulsivnyi rozlad, стереотипність, азартні ігри, патологічна азартність, посилення лібідо, гіперсексуальність, психосексуальні розлади, сексуально-неадекватна поведінка.</p> <p>Половина зареєстрованих випадків розладів контролю над спонуканнями були оцінені як серйозні. Лише поодинокі випадки, про які повідомлялося, не відновилися на момент повідомлення.</p>	<p>Рутинна діяльність з фармаконагляду Додаткові заходи не пропонуються</p>
<p>Серотоніновий синдром</p>	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування застосування в наступні розділи:</p> <p><i>Передозування</i></p> <p><u>Симптоми</u></p> <p>Симптоми передозування разагіліном при застосуванні доз від 3 мг до 100 мг: серотоніновий синдром.</p>	<p>Рутинна діяльність з фармаконагляду Додаткові заходи не пропонуються</p>

	<p><i>Побічні реакції</i> <u>Монотерапія</u> <i>З боку нервової системи:</i> невідомо – серотоніновий синдром*. * Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій</p> <p><u>Ад'ювантна терапія</u> <i>З боку нервової системи:</i> невідомо – серотоніновий синдром*. * Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій</p> <p><i>Серотоніновий синдром</i> Під час клінічних досліджень одночасно не застосовували флуоксетин або флувоксамін з разагіліном, однак застосовували антидепресанти з разагіліном: амітриптилін ≤ 50 мг на добу, тразодон ≤ 100 мг на добу, циталопрам ≤ 20 мг на добу, сертралін ≤ 100 мг на добу та пароксетин ≤ 30 мг на добу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»). В ході постмаркетингових досліджень повідомлялося про випадки виникнення серотонінового синдрому, що проявляється у вигляді ажитації, сплутаності свідомості, ригідності м'язів, гіпертермії та міоклонічних судом, у пацієнтів, які застосовували антидепресанти, меперидин, трамадол, метадон або пропоксифен одночасно з разагіліном.</p>	
<p>Одночасне застосування разагіліну із антидепресантами (СІЗЗС, СІЗЗСН, трициклічними і тетрациклічними антидепресантами), СУР1А2 інгібіторами та інгібіторами MAO.</p>	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування застосування в наступні розділи:</p> <p><i>Протипоказання</i> Одночасне лікування іншими інгібіторами MAO (у тому числі лікарськими засобами та рослинними зборами, наприклад такими, що містять звіробій продірявлений) або петидином (перерва між відміною разагіліну та початком терапії цими препаратами повинна становити не менше 14 днів).</p> <p><i>Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій</i> <u>Інгібітори MAO</u> Протипоказано одночасно застосовувати разагілін з іншими інгібіторами MAO (у тому числі з лікарськими засобами та рослинними зборами, що містять звіробій продірявлений), оскільки в результаті неселективного пригнічення MAO існує ризик накопичення норадреналіну, що може призвести до розвитку гіпертензивного кризу (див. розділ «Протипоказання»).</p> <p><u>СІЗЗС/СІЗЗСН/три- та тетрациклічні антидепресанти</u> Слід уникати одночасного застосування разагіліну з флуоксетином та флувоксаміном (див. розділ «Особливості застосування»).</p> <p>Про одночасне застосування разагіліну з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)/селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СІЗЗС) у клінічних дослідженнях див. розділ «Побічні реакції».</p> <p>Повідомлялося про розвиток серйозних побічних реакцій при одночасному застосуванні разагіліну із</p>	<p>Рутинна діяльність з фармаконагляду Додаткові заходи не пропонуються</p>

СІЗЗС, СІЗЗСН, трициклічними/тетрациклічними антидепресантами та інгібіторами MAO. Тому, оскільки разагілін є активним інгібітором MAO, слід з обережністю застосовувати разагілін з антидепресантами.

Засоби, що впливають на активність CYP1A2

In vitro при дослідженнях метаболізму було відзначено, що цитохром P450 1A2 (CYP1A2) є головним ферментом, відповідальним за метаболізм разагіліну.

Інгібітори CYP1A2

Одночасне застосування разагіліну та ципрофлоксацину (інгібітор ізоферменту CYP1A2) підвищує AUC разагіліну на 83 %. Одночасне застосування разагіліну та теофіліну (субстрат CYP1A2) не впливає на фармакокінетику жодного з препаратів. Отже, сильні інгібітори CYP1A2 можуть змінити рівень разагіліну в плазмі крові, тому одночасно їх слід застосовувати з обережністю.

Індуктори CYP1A2

Існує ризик того, що у зв'язку з індукцією ізоферменту CYP1A2 в курців може зменшитись концентрація разагіліну в плазмі.

Інші ізоферменти цитохрому P450

In vitro дослідження показали, що разагілін у концентрації 1 мкг/мл (що еквівалентно концентрації, яка перевищує в 160 раз середню C_{max} (5,9–8,5 нг/мл) після багаторазового введення 1 мг разагіліну пацієнтам із хворобою Паркінсона) не інгібує ізоферменти CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 і CYP4A цитохрому P450. Це може свідчити про те, що разагілін у терапевтичних концентраціях не може впливати на метаболізм цих ізоферментів та виявляти клінічно значущі ефекти.

Особливості застосування

Одночасне застосування разагіліну з іншими лікарськими засобами

Слід уникати застосування разагіліну разом з флуоксетином або флувоксаміном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Перерва між відміною флуоксетину та початком терапії разагіліном повинна становити не менше 5 тижнів. Перерва між відміною разагіліну та початком терапії флуоксетином або флувоксаміном повинна становити не менше 14 днів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Пацієнтів слід попереджати про можливі адитивні ефекти седативних засобів, алкоголю або інших депресантів центральної нервової системи (наприклад, бензодіазепіни, антипсихотики, антидепресанти) у разі їх застосування в комбінації з разагіліном або при прийомі супутніх препаратів, які збільшують плазмові

	<p>рівні разагіліну (наприклад, ципрофлоксацин) (див. розділ «Особливості застосування»).</p> <p>Побічні реакції Серотоніновий синдром Під час клінічних досліджень одночасно не застосовували флуоксетин або флувоксамін з разагіліном, однак застосовували антидепресанти з разагіліном: амітриптилін ≤ 50 мг на добу, тразодон ≤ 100 мг на добу, циталопрам ≤ 20 мг на добу, сертралін ≤ 100 мг на добу та пароксетин ≤ 30 мг на добу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»). В ході постмаркетингових досліджень повідомлялося про випадки виникнення серотонінового синдрому, що проявляється у вигляді ажитації, сплутаності свідомості, ригідності м'язів, гіпертермії та міоклонічних судом, у пацієнтів, які застосовували антидепресанти, меперидин, трамадол, метадон або пропоксифен одночасно з разагіліном.</p>	
<p>Надмірна сонливість в денний час та епізоди раптового засинання</p>	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування застосування в наступні розділи:</p> <p>Особливості застосування <u>Дофамінергічні ефекти</u> <u>Надмірна денна сонливість (НДС) та епізоди раптового настання сну (РНС)</u> Разагілін може спричиняти сонливість в денний час, а іноді, особливо при одночасному застосуванні з іншими дофамінергічними засобами, – засинання під час виконання повсякденної діяльності. У зв'язку з цим пацієнтів потрібно поінформувати про необхідність проявляти обережність при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами під час лікування разагіліном. Пацієнтам із сонливістю та/або епізодами раптового нападу сонливості слід утримуватись від керування автомобілем та роботи з іншою технікою (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).</p> <p>Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами Разагілін може суттєво впливати на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами у пацієнтів, які відчувають сонливість/раптові епізоди сну. Пацієнтам слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі зі складними механізмами доти, доки вони не будуть впевнені, що разагілін не має шкідливого впливу. Пацієнти, які лікуються разагіліном та у яких виникла сонливість та/або раптові епізоди сну, повинні бути поінформовані про утримання від керування транспортними засобами або участі в діяльності, під час якої через ослаблену пильність вони можуть наражати себе або інших на небезпеку отримання серйозної травми або загибелі (наприклад, при управлінні</p>	<p>Рутинна діяльність з фармаконагляду Додаткові заходи не пропонуються</p>

	<p>машинним обладнанням), доти, доки вони не набули достатнього досвіду лікування разагіліном та іншими дофамінергічними засобами, щоб оцінити, чи впливають вони несприятливо на їх розумову і/або рухову активність.</p> <p>Якщо посилення сонливості або нові епізоди раптового засинання спостерігаються під час повсякденної діяльності (наприклад перегляду телевізора, поїздки в автомобілі як пасажира і т. д.) будь-коли протягом лікування, то пацієнти не повинні керувати автотранспортом та брати участь в потенційно небезпечних видах діяльності.</p> <p>Пацієнти не повинні керувати автотранспортом, управляти механізмами або виконувати висотні роботи під час лікування, якщо вони раніше відчували сонливість і/або раптові напади засинання без попередження перед використанням разагіліну.</p> <p><i>Побічні реакції</i></p> <p><u>Монотерапія</u></p> <p><i>З боку нервової системи:</i> невідомо – надмірна денна сонливість та епізоди раптового настання сну*.</p> <p>* Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій</p> <p><u>Ад'ювантна терапія</u></p> <p><i>З боку нервової системи:</i> невідомо – надмірна денна сонливість та епізоди раптового настання сну*.</p> <p>* Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій</p> <p><i>Надмірна сонливість в денний час та епізоди раптового засинання</i></p> <p>Надмірна сонливість протягом дня (гіперсомнія, млявість, седація, напади сну, сонливість та раптові засинання) може виникати у пацієнтів, які застосовують агоністи дофаміну та/або інші види терапії дофамінергічними засобами. Про подібні випадки надмірної сонливості в денний час повідомлялося в постмаркетинговий період застосування разагіліну.</p> <p>Повідомлялося про випадки засинання під час виконання повсякденної діяльності у пацієнтів, які отримували разагілін та інші дофамінергічні засоби. Незважаючи на те, що багато хто з цих пацієнтів повідомили про сонливість в той час, як приймали разагілін з іншими дофамінергічними засобами, деякі з них відзначали, що у них не було ніяких попереджувальних ознак, таких як надмірна сонливість, і вважали, що вони були безпосередньо перед подією. Деякі з цих випадків були зареєстровані більше ніж через рік після початку лікування.</p>	
Злоякісна меланома	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування застосування в наступні розділи:</p> <p><i>Особливості застосування</i></p> <p><u>Меланома</u></p> <p>За даними ретроспективного когортного дослідження, припускається можливе підвищення ризику розвитку меланоми при застосуванні разагіліну, особливо у разі</p>	Рутинна діяльність з фармаконагляду Додаткові заходи не пропонуються

	<p>тривалого застосування та/або високої кумулятивної дози разагіліну.</p> <p>Будь-які підозрілі ураження шкіри повинні бути обстежені фахівцем. Пацієнтам слід рекомендувати при появі будь-якого нового чи зміні вже існуючого порушення з боку шкіри звернутися за консультацією до дерматолога.</p> <p><i>Побічні реакції</i></p> <p><u>Ад'ювантна терапія</u></p> <p><i>Доброякісні, злаякісні та нез'ясовані новоутворення (включаючи кістки та поліпи):</i> нечасто – меланома шкіри*.</p> <p>* Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій</p> <p><i>Злаякісна меланома</i></p> <p>Захворюваність меланомою шкіри в плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях становила 2/380 (0,5 %) при застосуванні разагіліну 1 мг одночасно з групою лікування леводопою порівняно 1/388 (0,3%) з групою плацебо.</p> <p>Протягом постмаркетингового періоду повідомлялося про додаткові випадки злаякісної меланоми. У всіх звітах ці випадки вважалися серйозними.</p>	
<p>Одночасне лікування петидином або симпатоміметиками</p>	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування застосування в наступні розділи:</p> <p><i>Протипоказання</i></p> <p>Одночасне лікування петидином (перерва між відміною разагіліну та початком терапії цими препаратами повинна становити не менше 14 днів).</p> <p><i>Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій</i></p> <p><u>Петидин</u></p> <p>Повідомлялося про розвиток серйозних побічних реакцій у разі одночасного застосування петидину та інгібіторів MAO, у тому числі інших селективних інгібіторів MAO-B. Одночасне застосування разагіліну та петидину протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).</p> <p><u>Симпатоміметики</u></p> <p>Повідомлялося про взаємодію інгібіторів MAO та симпатоміметиків при їх одночасному застосуванні. Зважаючи на MAO-інгібуючу активність разагіліну, не рекомендується його одночасне застосування з симпатоміметиками, що звужують судини при пероральному прийомі або для назального застосування та з протизастудними препаратами, що містять ефедрин або псевдоефедрин (див. розділ «Особливості застосування»).</p> <p><i>Особливості застосування</i></p> <p><u>Одночасне застосування разагіліну з іншими лікарськими засобами</u></p> <p>Не рекомендоване супутнє застосування разагіліну та декстрометорфану або симпатоміметиків, наприклад тих, що входять до складу назальних або пероральних судинозвужувальних лікарських засобів або</p>	<p>Рутинна діяльність з фармаконагляду</p> <p>Додаткові заходи не пропонуються</p>

	протизастудних препаратів, що містять ефедрин або псевдоефедрин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).	
Гіпертензія	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування застосування в наступні розділи:</p> <p><i>Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій</i></p> <p><u>Інгібітори MAO</u></p> <p>Протипоказано одночасно застосовувати разагілін з іншими інгібіторами MAO (у тому числі з лікарськими засобами та рослинними зборами, що містять звіробій продірявлений), оскільки в результаті неселективного пригнічення MAO існує ризик накопичення норадреналіну, що може призвести до розвитку гіпертензивного кризу (див. розділ «Протипоказання»).</p> <p><i>Тирамін/разагілін-взаємодії</i></p> <p>У 5 клінічних дослідженнях за участі добровольців та пацієнтів з хворобою Паркінсона (464 пацієнти застосовували 0,5–1 мг/добу разагіліну або плацебо, як додаткову терапію до леводопи протягом 6 місяців без обмеження прийому тираміну) результати контролю артеріального тиску після їди показали, що відсутня будь-яка взаємодія разагіліну та тираміну, тому разагілін можна застосовувати на тлі дієти без обмеження прийому тираміну.</p> <p><i>Передозування</i></p> <p><u>Симптоми</u></p> <p>Симптоми передозування разагіліном при застосуванні доз від 3 мг до 100 мг: гіпертензивний криз.</p> <p>Під час дослідження із застосуванням високих доз разагіліну у пацієнтів, які отримували постійну терапію леводопою та разагіліном у дозі 10 мг/добу, повідомлялося про побічні реакції з боку серцево-судинної системи (включаючи артеріальну гіпертензію та постуральну гіпотензію), які минали після відміни лікування.</p> <p><i>Побічні реакції</i></p> <p><u>Монотерапія</u></p> <p><i>З боку судин:</i> невідомо – артеріальна гіпертензія*. * Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій</p> <p><u>Ад'ювантна терапія</u></p> <p><i>З боку судинної системи:</i> невідомо – артеріальна гіпертензія*. * Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій</p> <p><i>Артеріальна гіпертензія</i></p> <p>Разагілін селективно інгібує MAO-B і не пов'язаний із підвищенням чутливості до тираміну у зазначеній дозі (1 мг/добу). У сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях (монотерапія та допоміжна терапія) не повідомлялося про тяжку артеріальну гіпертензію у жодного пацієнта, який отримував разагілін. У постмаркетинговий період повідомлялося про випадки підвищення артеріального тиску, включаючи поодинокі випадки гіпертензивного кризу, пов'язаного з прийомом</p>	Рутинна діяльність з фармаконагляду Додаткові заходи не пропонуються

	їжі, багатой на тирамін, у пацієнтів, які застосовували разагілін. У постмаркетинговий період повідомлялося про випадок підвищення артеріального тиску у пацієнта, який приймав разагілін сумісно з очним вазоконстриктором тетрагідрозоліну гідрохлоридом.	
Застосування у період вагітності або годування груддю.	<p>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування застосування в наступні розділи:</p> <p>Особливості застосування. <i>Застосування у період вагітності або годування груддю.</i></p> <p><u>Вагітність</u> Немає клінічних даних щодо застосування разагіліну вагітним. Дослідження на тваринах не показали прямого чи непрямого шкідливого впливу на <u>репродуктивну токсичність</u>. Як запобіжний захід, бажано уникати застосування разагіліну під час вагітності.</p> <p><u>Годування груддю</u> Доклінічні дані свідчать, що разагілін інгібує секрецію пролактину і, як наслідок, – пригнічує лактацію. Невідомо, чи проникає разагілін в грудне молоко. Слід з обережністю призначати разагілін у період годування груддю.</p>	Рутинна діяльність з фармаконагляду Додаткові заходи не пропонуються

II.C План післяреєстраційних досліджень

Не застосовано.

II.C.1. Дослідження, які є умовами видачі реєстраційного посвідчення

Відсутні дослідження, які є умовами видачі реєстраційного посвідчення або особливими зобов'язаннями для препарату АЗАГЛІН® АСІНО.

II.C.2. Інші дослідження у плані післяліцензійної розробки ЛЗ

Не застосовано.