

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**Азагілін® Асіно**  
**(Azahilin Acino)**

**Склад:**

*діюча речовина:* разагілін;

1 таблетка містить 1,438 мг разагіліну гемітартрату, що еквівалентно 1 мг разагіліну;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний, прежелатинізований (частково); кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі, плоскі таблетки білого або майже білого кольору зі скошеними краями і гравіруванням «1» з однієї сторони.

**Фармакотерапевтична група.**

Протипаркінсонічні препарати. Інгібітори моноаміноксидази типу В. Код АТХ N04B D02.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Виділяють два основні типи моноаміноксидази (МАО) – А і В. МАО типу В переважно локалізується у головному мозку людини.

Разагілін є потужним необоротним селективним інгібітором МАО типу В, що було встановлено у дослідженнях *ex vivo* на клітинах мозку, печінки та тканинах травного тракту.

Точний механізм дії разагіліну невідомий. Вважається, що він частково зумовлений його здатністю пригнічувати МАО-В, завдяки чому підвищується позаклітинний рівень дофаміну в стріатумі. Підвищений рівень дофаміну і, як результат, посилена дофамінергічна активність, ймовірно, забезпечують терапевтичну ефективність разагіліну, що було продемонстровано на моделях дофамінергічної моторної дисфункції. 1-аміноіндан являє собою активний основний метаболіт разагіліну і не є інгібітором МАО-В.

## Фармакокінетика.

Всмоктування. Разагілін швидко всмоктується, максимальна концентрація в плазмі крові ( $C_{\max}$ ) досягається приблизно через 0,5 години. Абсолютна біодоступність препарату після одноразового прийому разагіліну становить 36 %. Їжа не впливає на час досягнення максимальної концентрації ( $T_{\max}$ ) у плазмі крові, однак при вживанні жирної їжі  $C_{\max}$  та площа під кривою «концентрація-час» (AUC) знижуються на 60 % та 20 % відповідно. Разагілін можна приймати незалежно від вживання їжі.

Розподіл. Середній об'єм розподілу після одноразового внутрішньовенного введення разагіліну становить 243 л. Зв'язування з білками плазми крові після перорального прийому одноразової дози  $^{14}\text{C}$ -міченого разагіліну коливається від 60 % до 70 %.

Метаболізм. Разагілін майже повністю підлягає біотрансформації в печінці. Метаболізм здійснюється 2 головними шляхами: шляхом N-деалкілювання та/або гідроксилювання з утворенням метаболітів: 1-аміноіндану, 3-гідрокси-N-пропаргіл-1-аміноіндану та 3-гідрокси-1-аміноіндану. Дослідження *in vitro* показали, що обидва шляхи метаболізму разагіліну здійснюються за участі ізоферменту CYP1A2 системи цитохрому P450. Виведення разагіліну здійснюється у вигляді глюкуронідних кон'югатів та його метаболітів.

Виведення. Після перорального прийому  $^{14}\text{C}$ -міченого разагіліну його виведення відбувається переважно із сечею (62,6 %) та меншою мірою – з калом (21,8 %), повний період виведення 84,4 % дози становить 38 днів. Менше 1 % препарату виводиться із сечею в незмінену вигляді.

Лінійність/нелінійність. Разагіліну властива лінійна фармакокінетика при прийомі у дозі 0,5–2 мг. Період напіввиведення становить 0,6–2 години.

## Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів

### *Пацієнти з печінковою недостатністю*

У пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня тяжкості спостерігалось підвищення значень  $C_{\max}$  та AUC на 80 % та 38 % відповідно. У пацієнтів із печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості спостерігалось підвищення значень  $C_{\max}$  та AUC на 568 % та 83 % відповідно.

### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

Параметри фармакокінетики разагіліну практично не змінюються у хворих з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

- Монотерапія при ідіопатичному паркінсонізмі;
- ад'ювантна терапія із застосуванням агоністів дофаміну;
- ад'ювантна терапія із застосуванням леводопи з коливаннями кінцевої дози.

## ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Одночасне лікування іншими інгібіторами МАО (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).

Тяжка печінкова недостатність.

## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

### Інгібітори МАО

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

### Петидин

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

### Симпатоміметики

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

### Декстрометорфан

Повідомлялося про взаємодію декстрометорфану та неселективних інгібіторів МАО при їх одночасному застосуванні. Тому, зважаючи на МАО-інгібуючу активність разагіліну, не рекомендується його одночасне застосування з декстрометорфаном (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІ33С)/селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (CІ33СН)/три- та тетрациклічні антидепресанти

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

Про одночасне застосування разагіліну зі C133C/C133CH у клінічних дослідженнях див. розділ «Побічні реакції».

Повідомлялося про розвиток серйозних побічних реакцій при одночасному застосуванні разагіліну із C133C, C133CH, трициклічними/тетрациклічними антидепресантами та інгібіторами MAO. Тому, оскільки разагілін є активним інгібітором MAO, слід з обережністю застосовувати разагілін з антидепресантами.

#### Лікарські 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 у курців може зменшитися концентрація разагіліну в плазмі крові.

#### *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.

#### Леводопа та інші лікарські засоби для лікування хвороби Паркінсона

Леводопа при одночасному застосуванні з разагіліном у пацієнтів із хворобою Паркінсона не виявляла клінічно значущого впливу на кліренс разагіліну.

При одночасному пероральному застосуванні разагіліну та ентакапону збільшується кліренс разагіліну на 28 %.

#### *Взаємодія разагіліну та тираміну*

У 5 клінічних дослідженнях за участі добровольців та пацієнтів із хворобою Паркінсона (464 пацієнти застосовували 0,5–1 мг на 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.

### ***Особливості застосування.***

#### Одночасне застосування разагіліну з іншими лікарськими засобами

Слід уникати застосування разагіліну разом із 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.

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

#### *Одночасне застосування разагіліну та леводопи*

Разагілін здатен посилювати дію леводопи, через що можливе посилення побічних реакцій від прийому леводопи, а також загострення існуючої дискінезії. Зменшити інтенсивність цих побічних реакцій можна шляхом зменшення дози 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 артеріальної гіпотензії через існуючі проблеми з ходою.

#### Дофамінергічні ефекти

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

Разагілін може спричиняти сонливість у 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 утримуватися від керування автотранспортом та роботи з іншою технікою (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

##### *Розлади контролю над спонуканням*

Розлади контролю над спонуканням можуть виникати у пацієнтів, які приймають агоністи дофаміну та/або проходять дофамінергічну терапію. Повідомлення про подібні випадки розладів контролю над спонуканням були отримані для разагіліну у

постмаркетинговий період. Стан пацієнтів слід постійно перевіряти щодо наявності розладів контролю над спонуканням. 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 патологічний потяг до витрачання грошей або придбання речей.

### 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.

### Печінкова недостатність

Слід з обережністю розпочинати терапію разагіліном у пацієнтів з ураженням печінки легкого ступеня тяжкості. Необхідно уникати застосування разагіліну пацієнтам з ураженням печінки середнього ступеня тяжкості. У разі прогресування печінкового ураження від легкого до середнього ступеня лікування разагіліном слід припинити.

*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.

### Період годування груддю

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

### Фертильність

Немає даних щодо впливу разагіліну на фертильність у людей. Доклінічні дані вказують на те, що разагілін не впливає на фертильність.

*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 автотранспортом 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 пасажир) будь-коли протягом лікування, то пацієнти не повинні керувати автотранспортом та брати участь у 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 застосуванням разагіліну.

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»).

## ***Спосіб застосування та дози.***

### **Режим дозування**

#### ***Моноterapia***

Разагілін призначають перорально в дозі 1 мг 1 раз на добу.

#### ***Ад'ювантна терапия із застосуванням агоністів дофаміну***

Разагілін призначають перорально в дозі 1 мг 1 раз на добу.

#### ***Ад'ювантна терапия із застосуванням леводопи***

Разагілін призначають перорально в дозі 1 мг 1 раз на добу.

Препарат можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

### Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна.

### Пацієнти з порушеннями функції печінки

Слід уникати застосування разагіліну пацієнтам із печінковою недостатністю середнього ступеня та з обережністю розпочинати терапію пацієнтам з печінковою недостатністю легкого ступеня. У разі прогресування печінкової недостатності від легкого до середнього ступеня тяжкості лікування разагіліном слід припинити.

### Пацієнти з порушеннями функції нирок

Для пацієнтів із порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна.

### Діти.

Через недостатність даних щодо застосування препарату дітям не рекомендують застосовувати разагін даній категорії пацієнтів.

## **Передозування.**

### Симптоми

Симптоми передозування разагіліном при застосуванні доз від 3 мг до 100 мг: гіпоманія, гіпертензивний криз та серотоніновий синдром.

Передозування може бути пов'язане зі значним інгібуванням MAO-A та MAO-B.

Проводили дослідження одноразового застосування лікарського засобу за участі здорових добровольців, які отримували 20 мг на добу, та 10-денне дослідження за участі здорових добровольців, які отримували 10 мг 1 раз на добу. Повідомлялося про побічні реакції легкого або середнього ступеня тяжкості та побічні реакції, які не належали до тих, що можуть виникнути під час лікування разагіліном.

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

Ці симптоми схожі з тими, що спостерігалися при передозуванні неселективними інгібіторами MAO.

### Лікування

Специфічні методи лікування невідомі. У разі передозування слід проводити ретельний нагляд

за станом пацієнтів, рекомендована симптоматична та підтримуюча терапія.

### ***Побічні реакції.***

#### Резюме профілю безпеки

Відомо, що у клінічних дослідженнях у пацієнтів із хворобою Паркінсона найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції: головний біль, депресія, запаморочення та грипоподібні симптоми (грип та риніт) при монотерапії; дискінезія, ортостатична гіпотензія, падіння, біль у животі, нудота, блювання та сухість у роті як доповнення до терапії леводопою; кістково-м'язовий біль, такий як біль у спині та шиї, артралгія в обох схемах. Ці побічні реакції не були пов'язані з підвищеною швидкістю відміни препарату.

Для оцінки частоти побічних реакцій використано таку класифікацію: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\,000$ ), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

-

#### Монотерапія

Нижче наведено побічні реакції, про які повідомлялося з вищою частотою в процесі плацебо-контрольованих досліджень у пацієнтів, які застосовували разагілін у дозі 1 мг на добу.

*Інфекції та інвазії:* часто – грип.

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

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* часто – лейкопенія.

*З боку імунної системи:* часто – алергія.

*Порушення обміну речовин та харчування:* нечасто – зниження апетиту.

*Психічні розлади:* часто – депресія, галюцинації\*.

*З боку нервової системи:* дуже часто – головний біль; нечасто – цереброваскулярні порушення; частота невідома – серотоніновий синдром\*, надмірна денна сонливість та епізоди раптового настання сну\*.

*З боку органів зору:* часто – кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху та лабіринту:* часто – запаморочення.

*З боку серця:* часто – стенокардія; нечасто – інфаркт міокарда.

*З боку судин: частота невідома – артеріальна гіпертензія\*.*

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – риніт.*

*З боку шлунково-кишкового тракту: часто – метеоризм.*

*З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто – дерматит; нечасто – везикулобульозні висипання.*

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часто – біль у кістках та м'язах, біль у шиї, артрит.*

*З боку нирок та сечовидільної системи: часто – потяги до сечовипускання.*

*Загальні порушення та розлади у місці введення: часто – гарячка, стомлюваність.*

*\* Див. розділ з описом вибраних побічних реакцій.*

### Ад'ювантна терапія

Нижче наведено побічні реакції, про які повідомлялося з вищою частотою в процесі плацебо-контрольованих досліджень у пацієнтів, які застосовували разагільн у дозі 1 мг на добу.

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

*Порушення обміну речовин та харчування: часто – зниження апетиту.*

*Психічні розлади: часто – галюцинації\*, патологічні сновидіння; нечасто – сплутаність свідомості; частота невідома – розлади контролю над спонуканням\*.*

*З боку нервової системи: дуже часто – дискінезія; часто – дистонія, синдром зап'ястного каналу, порушення рівноваги; нечасто – гостре порушення мозкового кровообігу; частота невідома – серотоніновий синдром\*, надмірна денна сонливість та епізоди раптового настання сну\*.*

*З боку серця: нечасто – стенокардія.*

*З боку судинної системи: часто – ортостатична гіпотензія\*; частота невідома – артеріальна гіпертензія\*.*

*З боку шлунково-кишкового тракту: часто – біль у животі, запор, нудота та блювання, сухість у роті.*

*З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто – висипання.*

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часто – артралгія, біль у шиї.*

*Дослідження: часто – зниження маси тіла.*

*Травми, отруєння та процедурні ускладнення: часто – падіння.*

\* 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 пацієнта (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.

### *Артеріальна гіпертензія*

Разагілін селективно інгібує MAO-B та не пов'язаний із підвищенням чутливості до тираміну у зазначеній дозі (1 мг на 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 із вживанням їжі, багатої 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.

### *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, kleptomaniя, 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.

### *Надмірна сонливість у 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.

Зафіксовано 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.

### *Галюцинації*

Хвороба Паркінсона пов'язана з виникненням галюцинацій та сплутаності свідомості. Під час постмаркетингових досліджень дані симптоми спостерігались у хворих на паркінсонізм, які застосовували разагілін.

### *Серотоніновий синдром*

Під час клінічних досліджень одночасно не застосовували флуоксетин або флувоксамін з разагіліном, однак застосовували антидепресанти з разагіліном: амітриптилін  $\leq 50$  мг на добу, тразодон  $\leq 100$  мг на добу, циталопрам  $\leq 20$  мг на добу, сертралін  $\leq 100$  мг на добу та пароксетин  $\leq 30$  мг на добу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У процесі 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.

### *Злоякісна меланома*

Захворюваність меланою 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.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про всі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:

<https://aisf.dec.gov.ua/>.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, будинок 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці для захисту від світла. Не потребує особливих температурних умов зберігання.

**Упаковка.** По 15 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній пачці.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 10 блістерів у картонній пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Дженефарм СА.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

18-й км Маратонос Аве, Палліні Аттікі, 15351, Греція.