

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 1. IME ZDRAVILA

Razagilin Krka 1 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1 mg razagilina (v obliki razagilinijevega tartrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do skoraj bele, okrogle, rahlo izbočene tablete, premera 7 mm, s prirezanimi robovi; lahko so vidne temnejše pike.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Razagilin Krka je indicirano pri odraslih za zdravljenje idiopatske Parkinsonove bolezni (PB) kot monoterapija (brez levodope) ali kot dodatna terapija (z levodopo) pri bolnikih z nihanji končnih odmerkov.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek razagilina je 1 mg (ena tableta zdravila Razagilin Krka) enkrat dnevno, ki se jemlje z levodopo ali brez nje.

#### *Starejši*

Za starejše bolnike ni potrebno spreminjanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

#### *Jetrna okvara*

Razagilin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Uporabi razagilina pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro se je treba izogibati. Ob začetku zdravljenja z razagilinom je pri bolnikih z blago jetrno okvaro potrebna previdnost. V primeru, da pri bolniku blaga jetrna okvara napreduje do zmerne, se mora zdravljenje z razagilinom prekiniti (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z ledvično okvaro niso potrebni posebni previdnostni ukrepi.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Razagilin Krka pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Zdravilo Razagilin Krka ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo Parkinsonove bolezni.

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Zdravilo Razagilin Krka se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno zdravljenje z drugimi zaviralci monoaminooksidaze (MAO) (vključno z zdravili in naravnimi pripravki brez recepta, kot je npr. šentjanževka) ali s petidinom (glejte poglavje 4.5). Najmanj 14 dni mora preteči med prekinitvijo zdravljenja z razagilinom in začetkom zdravljenja z zaviralci MAO ali s petidinom.

Huda jetrna okvara.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Sočasna uporaba razagilina in drugih zdravil

Sočasni uporabi razagilina in fluoksetina ali fluvoksamina se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5). Od prekinitve zdravljenja s fluoksetinom in do začetka zdravljenja z razagilinom mora preteči najmanj pet tednov. Najmanj 14 dni pa mora preteči med prekinitvijo zdravljenja z razagilinom in začetkom zdravljenja s fluoksetinom ali fluvoksaminom.

Sočasna uporaba razagilina in dekstrometorfana ali simpatikomimetikov, kot so tisti, ki so prisotni v nazalnih in peroralnih dekongestivih, ali zdravilih proti prehladu, ki vsebujejo efedrin ali psevdoefedrin, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### *Sočasna uporaba razagilina in levodope*

Ker razagilin poveča učinke levodope, se lahko neželeni učinki levodope povečajo in obstoječa diskinezija poslabša. Ta neželeni učinek se lahko omili z zmanjšanjem odmerka levodope.

Poročali so o hipotenzivnih učinkih pri sočasni uporabi razagilina z levodopo. Bolniki s Parkinsonovo boleznijo so še posebej ranljivi na neželene učinke hipotenzije zaradi obstoječe problematike s hojo.

#### Dopaminergični učinki

##### *Prekomerna zaspanost podnevi in epizode nenadnega spanca*

Razagilin lahko povzroči dnevno zaspanost, somnolenco, in občasno, zlasti če se uporablja z drugimi dopaminergičnimi zdravili – nastop spanca med dejavnostmi vsakdanjega življenja. Bolnike je treba o tem obvestiti in jim svetovati previdnost med vožnjo in upravljanjem strojev, medtem ko se zdravijo z razagilinom. Bolniki, ki so doživeli somnolenco in/ali epizodo nenadnega spanca, se morajo vzdržati vožnje ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4.7).

##### *Motnje pri obvladovanju impulzov (Impulse control disorders - ICDs)*

Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali dopaminergičnimi zdravili, lahko pride do motenj pri obvladovanju impulzov. Prav tako so bila podobna poročila glede motenj pri obvladovanju impulzov, prejeta v obdobju trženja razagilina. Bolnike je treba redno spremljati zaradi možnosti razvoja motenj pri obvladovanju impulzov. Bolnike in njihove skrbnike je treba opozoriti na vedenjske simptome motenj pri obvladovanju impulzov, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z razagilinom, kar vključuje primere kompulzij, obsesivnih misli, patološkega hazardiranja, povečanega libida, hiperseksualnosti, impulzivnega vedenja in kompulzivnega zapravljanja ali nakupovanja.

#### Melanom

V času programa kliničnega razvoja je pojavnost primerov melanoma nakazovala možnost povezave z razagilinom. Zbrani podatki nakazujejo, da je Parkinsonova bolezen, ne pa zdravila sama po sebi,

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

povezana z večjim tveganjem karcinoma kože (ne izključno melanoma). Vse sumljive kožne lezije mora oceniti specialist.

#### Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro je ob začetku zdravljenja z razagilinom potrebna previdnost. Uporabi razagilina pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro se je treba izogibati. Če blaga jetrna okvara napreduje do zmerne, je treba zdravljenje z razagilinom prekiniti (glejte poglavje 5.2).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Zaviralci monoaminooksidaze (MAO)

Uporaba razagilina skupaj z drugimi zaviralci MAO (vključno z zdravili in naravnimi pripravki brez recepta kot je npr. šentjanževka) je kontraindicirana, ker obstaja tveganje, da bi neselektivno zaviranje monoaminooksidaze (MAO) lahko vodilo do hipertenzivnih kriz (glejte poglavje 4.3).

#### Petidin

Ob sočasni uporabi petidina in zaviralcev MAO, vključno z drugimi selektivnimi zaviralci MAO-B, so poročali o resnih neželenih učinkih. Sočasna uporaba razagilina in petidina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### Simpatikomimetiki

Obstajajo poročila o interakcijah pri sočasni uporabi zaviralcev MAO in simpatikomimetičnih zdravil. Ker razagilin deluje zaviralno na monoaminooksidazo, sočasna uporaba razagilina in simpatikomimetikov, kot so tisti, ki so prisotni v nazalnih in peroralnih dekonjestivih, ali zdravil proti prehladu, ki vsebujejo efedrin ali psevdoefedrin, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### Dekstrometorfan

Obstajajo poročila o interakcijah pri sočasni uporabi dekstrometorfana in neselektivnih zaviralcev MAO. Ker razagilin deluje zaviralno na monoaminooksidazo, sočasna uporaba razagilina in dekstrometorfana ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### SSRI/SNRI/triciklični in tetraciklični antidepresivi

Sočasni uporabi razagilina in fluoksetina ali fluvoksamina se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Za sočasno uporabo razagilina in selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI)/selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina-norepinefrina (SNRI) v kliničnih študijah glejte poglavje 4.8.

Poročali so o resnih neželenih učinkih ob sočasni uporabi SSRI, SNRI, tricikličnih/tetracikličnih antidepresivov in zaviralcev MAO. Ker razagilin deluje zaviralno na monoaminooksidazo, je treba antidepresive uporabljati previdno.

#### Učinkovine, ki vplivajo na aktivnost CYP1A2

*In vitro* študije presnove so pokazale, da je citokrom P450 1A2 (CYP1A2) glavni encim, ki je odgovoren za presnavljanje razagilina.

#### *Inhibitorji CYP1A2*

Sočasna uporaba razagilina in ciprofloksacina (zaviralec CYP1A2) je povečala AUC razagilina za 83

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

%. Sočasna uporaba razagilina in teofilina (substrat CYP1A2) ni vplivala na njuno farmakokinetiko. Močni zaviralci CYP1A2 lahko torej spremenijo plazemske ravni razagilina, zaradi česar jih je treba uporabljati previdno.

#### *Induktorji CYP1A2*

Obstaja tveganje, da se pri kadilcih lahko znižajo plazemske ravni razagilina zaradi indukcije metabolnega encima CYP1A2.

#### Drugi izoencimi citokroma P450

*In vitro* študije so pokazale, da razagilin v koncentraciji 1 µg/ml (ekvivalent ravni, ki je 160-kratna povprečna  $C_{max}$  ~ 5,9–8,5 ng/ml pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo po zaužitju večkratnih odmerkov 1 mg razagilina) ne zavira izoencimov citokroma P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 in CYP4A9. Glede na te rezultate ni verjetno, da bi terapevtske koncentracije razagilina klinično pomembno součinkovale s substrati teh encimov.

#### Levodopa in druga zdravila za Parkinsonovo bolezen

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so razagilin prejemali kot dodatno terapijo h kroničnemu zdravljenju z levodopo, ni bilo nobenega klinično pomembnega vpliva zdravljenja z levodopo na očistek razagilina.

Sočasna uporaba razagilina in entakapona poveča peroralni očistek razagilina za 28 %.

#### Interakcije tiramin/razagilin

Rezultati petih provokacijskih študij s tiraminom (pri prostovoljcih in bolnikih s Parkinsonovo boleznijo), skupaj z rezultati spremljanja krvnega tlaka po obrokih hrane v domačem okolju (pri 464 bolnikih, ki so šest mesecev prejemali 0,5 ali 1 mg/dan razagilina ali placebo kot dodatek k levodopi brez omejitve tiramina), in dejstvo, da ni poročil o interakcijah med tiraminom in razagilinom v kliničnih študijah, ki so bile izvajane brez omejitve tiramina, kažejo na to, da se lahko razagilin varno uporablja brez omejitve tiramina v prehrani.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi razagilina pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi razagilina bolje izogibati.

### Dojenje

Predklinični podatki kažejo, da razagilin zavira izločanje prolaktina, to pa lahko zavre dojenje. Ni znano, ali se razagilin izloča v materino mleko. Ob uporabi zdravila pri doječih materah je potrebna previdnost.

### Plodnost

Ni podatkov o vplivu razagilina na plodnost pri ljudeh. Predklinični podatki kažejo, da razagilin ne vpliva na plodnost.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Pri bolnikih, ki so doživeli somnolenco in/ali epizode nenadnega spanca, ima razagilin lahko pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolnike je treba opozoriti, naj ne upravljajo nevarnih strojev, vključno z motornimi vozili, dokler niso ustrezno prepričani, da razagilin na njih ne vpliva škodljivo.

Bolnike, ki se zdravijo z razagilinom in so doživeli somnolenco in/ali epizode nenadnega spanca, je treba opozoriti, da se morajo vzdržati vožnje ali izvajanja dejavnosti, pri katerih lahko zaradi zmanjšane budnosti izpostavijo sebe ali druge tveganju resnih poškodb ali smrti (npr. upravljanje strojev), dokler ne dobijo dovolj izkušenj z razagilinom in drugimi dopaminergičnimi zdravili, da lahko presodijo, ali zdravilo na njihovo duševno in/ali motorično delovanje vpliva ali ne.

Če bolniki kadar koli med zdravljenjem doživijo povečano število napadov somnolence ali nove epizode spanca med dejavnostmi vsakodnevnega življenja (npr. med gledanjem televizije, vožnjo kot sopotnik v avtomobilu itd.), naj ne vozijo ali sodelujejo v morebitno nevarnih dejavnostih.

Bolniki naj med zdravljenjem ne vozijo, upravljajo strojev ali delajo na višinah, če so pred uporabo razagilina že doživeli somnolenco in/ali zaspali brez predhodnega opozorila.

Bolnike je treba opozoriti o morebitnih dodatnih učinkih pomirjeval, alkohola ali drugih depresorjev centralnega živčnega sistema (npr. benzodiazepini, antipsihotiki, antidepresivi) v kombinaciji z razagilinom ali med sočasnim jemanjem zdravil, ki zvišajo koncentracije razagilina v plazmi (npr. ciprofloksacin) (glejte poglavje 4.4).

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih:

glavobol, depresija, vrtoglavica in gripa (influenca in rinitis) pri monoterapiji; diskinezija, ortostatska hipotenzija, padec, bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje in bruhanje ter suha usta pri dodatni terapiji k levodopi; mišično-skeletna bolečina, kot sta bolečina v hrbtu in vratu in artralgiya pri obeh režimih.

Ti neželeni učinki niso bili povezani s povišano stopnjo prekinitve zdravljenja.

##### Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki so navedeni spodaj v preglednicah 1 in 2 po organskih sistemih in pogostnosti ob upoštevanju sledečih dogovorov: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

##### *Monoterapija*

Spodnji seznam v obliki preglednice vključuje neželene učinke, o katerih so pogosteje poročali v s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih, ki so prejeli razagilin 1 mg/dan.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		gripa		
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>		kožni rak		

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		levkopenija		
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		alergija		
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			zmanjšan apetit	
<b>Psihiatrične motnje</b>		depresija, halucinacije*		motnje pri obvladovanju impulzov*
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol		možgansko-žilni dogodek	serotoninski sindrom*, prekomerna zaspanost podnevi in epizode nenadnega spanca*
<b>Očesne bolezni</b>		konjunktivitis		
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>		vtroglavica		
<b>Srčne bolezni</b>		angina pectoris	miokardni infarkt	
<b>Žilne bolezni</b>				hipertenzija*
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		rinitis		
<b>Bolezni prebavil</b>		flatulenca		
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		dermatitis	vezikulobulozni izpuščaj	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		mišično-skeletna bolečina, bolečina v vratu, artritis		
<b>Bolezni sečil</b>		siljenje na uriniranje		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		zvišana telesna temperatura, slabo počutje		
*Glejte poglavje opis izbranih neželenih učinkov				

#### *Dodatna terapija*

Spodnji seznam v obliki preglednice vključuje neželene učinke, o katerih so pogosteje poročali v s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih, ki so prejeli razagilin v odmerku 1 mg/dan.

<b>Organski sistem</b>	<i>Zelo pogosti</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Neznana</i>
------------------------	---------------------	----------------	----------------	----------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

				<i>pogostnost</i>
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe</b>			kožni melanom*	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		zmanjšán apetít		
<b>Psihiatrične motnje</b>		halucinacije*, neobičajne sanje	zmedenost	motnje pri obvladovanju impulzov*
<b>Bolezni živčevja</b>	diskinezija	distonija, sindrom karpalnega kanála, motnje ravnotežja	možgansko-žilni dogodek	serotoninski sindrom*, prekomerna zaspanost podnevi in epizode nenadnega spanca*
<b>Srčne bolezni</b>			angina pectoris	
<b>Žilne bolezni</b>		ortostatska hipotenzija*		hipertenzija*
<b>Bolezni prebavil</b>		bolečina v trebuhu, zaprtje, navzea in bruhanje, suha usta		
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj		
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		bolečina v sklepih, bolečina v vratu		
<b>Preiskave</b>		zmanjšanje telesne mase		
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>		padec		
*Glejte poglavje opis izbranih neželenih učinkov				

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Ortostatska hipotenzija*

V slepih, s placebom kontroliranih študijah, so v kraku, ki se je zdravil z razagilinom (dodatne študije), poročali o hudi ortostatski hipotenziji pri enem preskušancu (0,3 %), medtem ko v kraku s placebom niso poročali o tem neželenem učinku. Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da se ortostatska hipotenzija najpogosteje pojavi v prvih dveh mesecih zdravljenja z razagilinom in se sčasoma zmanjša.

##### *Hipertenzija*

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Razagilin selektivno zavira MAO-B in ob indiciranem odmerku (1 mg/dan) ni povezan s povečano občutljivostjo na tiramin. V slepih, s placebom kontroliranih študijah (monoterapija in dodatna terapija), niso v kraku, ki se je zdravil z razagilinom, pri nobenem bolniku poročali o hudi hipertenziji. V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so jemali razagilin, poročali o primerih zvišanega krvnega tlaka, vključno z redkimi hudimi primeri hipertenzivne krize, povezanimi z zaužitjem neznane količine s tiraminom bogatih jedi. V obdobju trženja je prišlo do enega primera zvišanega krvnega tlaka pri bolniku, ki je med jemanjem razagilina uporabljal očesni vazokonstriktor tetrahidrozolinijev klorid.

#### *Motnje pri obvladovanju impulzov*

V študiji z monoterapijo, nadzorovani s placebom, so poročali o enem primeru hiperseksualnosti. V izkušnjah iz obdobja trženja so poročali o naslednjih učinkih z neznano pogostnostjo: kompulzije, kompulzivno nakupovanje, dermatilomanija, sindrom motene regulacije dopamina, motnja obvladovanja impulzov, impulzivno vedenje, kleptomanija, kraja, obsesivne misli, obsesivnokompulzivna motnja, stereotipnost, hazardiranje, patološko hazardiranje, povečan libido, hiperseksualnost, psihoseksualna motnja in neprimerno spolno vedenje. Polovica motenj pri obvladovanju impulzov je bila ocenjena kot resnih. Samo posamezni bolniki izmed poročenih primerov niso okrevali v času poročanja primera.

#### *Prekomerna zaspanost podnevi in epizode nenadnega spanca*

Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, lahko pride do prekomerne dnevne zaspanosti (hipersomnija, letargija, sedacija, napadi spanja, somnolenca, nenaden spanec). O podobnem vzorcu prekomerne dnevne zaspanosti so poročali v obdobju trženja razagilina.

Poročali so o primerih bolnikov, ki so med zdravljenjem z razagilinom in drugimi dopaminergičnimi zdravili zaspali med dejavnostmi v vsakodnevem življenju. Čeprav je veliko od teh bolnikov poročalo o somnolenci med jemanjem razagilina z drugimi dopaminergičnimi zdravili, so nekateri zaznali, da niso imeli nobenih opozorilnih znakov, kot je na primer prekomerna zaspanost, in so menili, da so opozorilo zaznali šele tik pred dogodkom. O nekaterih izmed teh dogodkov so poročali več kot 1 leto po uvedbi zdravljenja.

#### *Halucinacije*

Parkinsonovo bolezen spremljajo simptomi halucinacij in zmedenosti. V obdobju trženja so navedene simptome opazili tudi pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so bili zdravljeni z razagilinom.

#### *Serotoninski sindrom*

V kliničnih preizkušanjih z razagilinom niso smeli sočasno uporabljati fluoksetina ali fluvoksamina, lahko pa so uporabili naslednje antidepresive in odmerke: amitriptilin ≤ 50 mg dnevno, trazodon ≤ 100 mg dnevno, citalopram ≤ 20 mg dnevno, sertralin ≤ 100 mg dnevno in paroksetin ≤ 30 mg dnevno (glejte poglavje 4.5).

V obdobju trženja so bolniki, sočasno zdravljeni z antidepresivi, meperidinom, tramadolom, metadonom ali propoksifenom in razagilinom, poročali o morebitno smrtno nevarnih primerih serotoninskega sindroma, povezanega z agitacijo, zmedenostjo, togostjo, pireksijo in mioklonusom.

#### *Maligni melanom*

Incidenca kožnega melanoma v kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom, v skupini, ki se je zdravila z razagilinom 1 mg sočasno z levodopo, je bila 2/380 (0,5 %), medtem ko je bila v skupini s placebom 1/388 (0,3 %). V obdobju trženja so poročali o dodatnih primerih malignega melanoma. Ti primeri so bili v vseh poročilih obravnavani kot resni.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke



1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

##### Simptomi

Simptomi, ki so jih navajali pri prevelikem odmerku razagilina pri odmerkih od 3 mg do 100 mg, so vključevali hipomanijo, hipertenzivno krizo in serotoninski sindrom.

Preveliki odmerki so lahko povezani z znatnim zaviranjem tako MAO-A kot MAO-B. V študiji z enojnimi odmerki so zdravi prostovoljci dobili odmerek 20 mg/dan in v desetdnevni študiji so zdravi prostovoljci prejeli odmerek 10 mg/dan. Neželeni učinki so bili blagi ali zmerni in niso bili povezani z zdravljenjem z razagilinom. V študiji višanja odmerkov pri bolnikih na kronični terapiji z levodopo, ki so prejeli 10 mg/dan razagilina, so poročali o srčno-žilnih neželenih učinkih (vključno s hipertenzijo in posturalno hipotenzijo), ki pa so prešli po prekinitvi zdravljenja. Ti simptomi so lahko podobni simptomom, ki jih je mogoče opaziti pri neselektivnih zaviralcih MAO.

##### Zdravljenje

Ne obstaja specifičen antidot. V primerih prevelikega odmerjanja je treba bolnika opazovati ter uvesti ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, zaviralci monoaminoooksidaz tipa B, oznaka ATC: N04BD02.

##### Mehanizem delovanja

Razagilin se je pokazal kot močan, ireverzibilni selektivni zaviralec MAO-B, ki lahko povzroča povišanje izvenselične ravni dopamina v striatumu. Povišana raven dopamina in posledično povečana dopaminergična aktivnost verjetno prenašata koristne učinke razagilina, ki so jih opazili na modelih dopaminergične motorične disfunkcije.

1-aminoindan je aktivni glavni presnovek in ni zaviralec MAO-B.

##### Klinične učinkovitost in varnost

Učinkovitost razagilina je bila ugotovljena v treh študijah: kot monoterapija v študiji I in kot dodatna terapija k levodopi v študijah II in III.

##### *Monoterapija:*

V študiji I so 404 bolniki naključno prejeli placebo (138 bolnikov), 1 mg razagilina na dan (134 bolnikov) ali 2 mg razagilina na dan (132 bolnikov); zdravljeni so bili 26 tednov; aktivne primerjave ni bilo.

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

V tej študiji je bilo primarno merilo učinkovitosti doseženo število točk, glede na izhodišče na Združeni ocenjevalni lestvici Parkinsonove bolezni (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS, deli I–III). Razlika med povprečno spremembo od izhodišča do 26. tedna/zaključka (Zadnje opazovanje preneseno vnaprej; Last Observation Carried Forward – LOCF) je bila statistično pomembna (UPDRS, deli I–III: za razagilin 1 mg v primerjavi s placebom -4,2, 95 % IZ [-5,7, -2,7];  $p < 0.0001$ ; za razagilin 2 mg v primerjavi s placebom -3,6, 95 % IZ [-5,0, -2,1];  $p < 0.0001$ ; UPDRS motorični, del II: za razagilin 1 mg v primerjavi s placebom -2,7, 95 % IZ [-3,87, -1,55];  $p < 0.0001$ ; za razagilin 2 mg v primerjavi s placebom -1,68, 95 % IZ [-2,85, -0,51];  $p = 0.0050$ ). Učinek je bil očiten, čeprav je bil njegov obseg v tej populaciji z blago boleznijo zmeren. Izražen je bil tudi pomemben in koristen učinek na kvaliteto življenja (ocenjeno s PD-QUALIF lestvico).

#### *Dodatna terapija:*

V študiji II so bolniki naključno prejeli placebo (229 bolnikov), 1 mg razagilina na dan (231 bolnikov) ali 200 mg zaviralca katehol-o-metil-transferaze (COMT), entakapona, skupaj s predvidenimi odmerki levodope (LD)/zaviralca dekarboksilaze (227 bolnikov); zdravljeni so bili 18 tednov. V študiji III so bolniki naključno prejeli placebo (159 bolnikov), 0,5 mg razagilina na dan (164 bolnikov) ali 1 mg razagilina na dan (149 bolnikov) ter bili zdravljeni 26 tednov. V obeh študijah je bilo primarno merilo učinkovitosti izhodiščna sprememba povprečnega števila ur v dnevu, preživetih v "OFF" stanju (opredeljenih iz "24-urnih" domačih dnevnikov, ki so bili zaključeni 3 dni pred vsakim ocenjevalnim obiskom).

V študiji II je bila povprečna razlika v številu ur, preživetih v "OFF" stanju v primerjavi s placebom -0,78 ur, 95 % IZ [-1,18, -0,39],  $p = 0.0001$ . Povprečno celotno dnevno skrajšanje OFF časa je bilo v skupini, ki je prejela entakapon (-0,80 ur, 95 % IZ [-1,20, -0,41];  $p < 0,0001$ ), podobno kot v skupini, ki je prejela 1 mg razagilina na dan. V študiji III je bila v primerjavi s placebom povprečna razlika -0,94 ur, 95 % IZ [-1,36, -0,51];  $p < 0,0001$ . V skupini, ki je prejela 0,5 mg razagilina, je bilo v primerjavi s placebom statistično pomembno izboljšanje, vendar je bil obseg izboljšanja manjši. Moč rezultatov za primarno merilo končne učinkovitosti je bila potrjena v bateriji dodatnih statističnih modelov in prikazana v treh kohortah (ITT, na protokol in zaključene).

Sekundarna merila učinkovitosti so vključevala ocenjevalčevo globalno oceno izboljšanja, dosežene točke na podlestvici Vprašalnika vsakodnevnih aktivnosti (Activities of Daily Living – ADL) v času OFF in motorični UPDRS v času ON. Razagilin je dosegel statistično pomembno korist v primerjavi s placebom.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Razagilin se hitro absorbira, vrh plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) doseže v približno v 0,5 ure.

Absolutna biološka uporabnost enkratnega odmerka razagilina je okoli 36 %.

Hrana ne vpliva na  $t_{max}$  razagilina, čeprav se  $C_{max}$  in izpostavljenost (AUC) zmanjšata za približno 60 % oz. 20 %, ko se zdravilo vzame z zelo mastnim obrokom. Ker AUC ni bistveno spremenjen, se razagilin lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve, ki sledi enkratnemu intravenskemu odmerku razagilina, je 243 l. Po enkratnem peroralnem odmerku razagilina, označenega s  $^{14}C$ , je vezava na plazemske beljakovine približno 60 do 70 %.

### Biotransformacija

Preden se izloči, se razagilin praktično popolnoma presnovi v jetrih. Presnova razagilina poteka preko dveh glavnih poti: N-dealkilacije in/ali hidroksilacije do presnovkov: 1-aminoindana, 3-hidroksi-N-propargil-1-aminoindana in 3-hidroksi-1-aminoindana. *In vitro* poskusi so pokazali, da sta obe poti

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

presnove razagilina odvisni od sistema citokroma P450, glavni izoencim, ki sodeluje pri presnovi razagilina, pa je CYP1A2. Ugotovili so tudi, da je konjugacija razagilina in njegovih presnovkov glavna pot izločanja, pri kateri nastanejo glukuronidi. Poskusi *ex vivo* ter *in vitro* kažejo, da razagilin ni niti inhibitor niti induktor glavnih encimov CYP450 (glejte poglavje 4.5).

#### Izločanje

Po peroralni uporabi razagilina, označenega s <sup>14</sup>C, nastopi izločanje v glavnem preko urina (62,6 %) in sekundarno preko blata (21,8 %), s celotnim izločanjem 84,4 % odmerka v 38 dnevih. Manj kot 1 % razagilina se izloči nespremenjenega z urinom.

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika razagilina pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je linearna pri odmerkih od 0,5 do 2 mg. Njegov končni razpolovni čas je 0,6 ure do 2 uri.

#### Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro sta se AUC in C<sub>max</sub> povečali za 80 % oz. 38 %, pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro pa za 568 % oz. 83 % (glejte poglavje 4.4).

#### Ledvična okvara

Farmakokinetične lastnosti razagilina so bile pri bolnikih z blago (očistek kreatinina (CL<sub>cr</sub>) 50–80 ml/min) in zmerno (CL<sub>cr</sub> 30–49 ml/min) ledvično okvaro podobne kot pri zdravih osebah.

#### Starejši

Starost ima zelo malo vpliva na farmakokinetiko razagilina pri starejših (> 65 let) (glejte poglavje 4.2)

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Razagilin ne izraža genotoksičnega potenciala *in vivo* in v številnih *in vitro* sistemih, ki uporabljajo bakterije ali hepatocite. Razagilin v prisotnosti aktivacije metabolita povzroča porast kromosomskih aberacij v koncentracijah z obsežno citotoksičnostjo, ki v kliničnih pogojih uporabe niso dosežene.

Razagilin pri sistemski izpostavljenosti pri podganah, ki je bila 84- do 339-kratna pričakovana plazemska izpostavljenost pri človeku pri 1 mg/dan, ni bil kancerogen. Pri miših so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 144- do 213-kratna pričakovana plazemska izpostavljenost pri človeku pri 1 mg/dan, opazili povečano pojavnost kombiniranega bronhiolarnega/alveolarnega adenoma in/ali karcinoma.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza (E460)  
predgelirani koruzni škrob (vrsta 1500)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

smukec (E553b)  
stearinska kislina

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (aluminij (OPA/Al/PVC)/aluminij): 14, 15, 28, 30 in 112 tablet, v škatli.

Perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki (aluminij (OPA/Al/PVC)/aluminij): 14 x 1, 15 x 1, 28 x 1, 30 x 1 in 112 x 1 tableta, v škatli.

Perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki (aluminij (OPA/Al/PVC)/aluminij), koledarsko pakiranje: 14 x 1, 15 x 1, 28 x 1, 30 x 1 in 112 x 1 tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/02086/001-015

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 12. 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 12. 10. 2020

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 9. 2020