

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Razagilin STADA 1 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, okrogle, ploščate tablete s premerom 6 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Razagilin STADA je indicirano pri odraslih za zdravljenje idiopatske Parkinsonove bolezni 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 STADA) 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 poglavje 4.4 in 5.2).

##### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z ledvično okvaro niso potrebni posebni previdnostni ukrepi.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost razagilina pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Razagilin ni namenjen uporabi pri pediatrični populaciji za indikacijo Parkinsonove bolezni.

##### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Zdravilo Razagilin STADA 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 monoamino oksidaze (MAO) (vključno z zdravili in naravnimi pripravki, ki so na voljo brez recepta, kot je npr. šentjanževka) ali s petidinom (glejte poglavje 4.5). Od prekinitve zdravljenja z razagilinom in začetkom zdravljenja z zaviralci MAO ali s petidinom mora preteči najmanj 14 dni;
- huda jetrna okvara.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Sočasna uporaba razagilina z drugimi zdravili

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. Od prekinitve zdravljenja z razagilinom in do začetka zdravljenja s fluoksetinom ali fluvoksaminom pa mora preteči najmanj 14 dni.

Sočasna uporaba razagilina in dekstrometorfana ali simpatikomimetikov, kot so tisti, ki so prisotni v nazalnih in peroralnih dekonjestivih, ali zdravilih za zdravljenje prehlada, 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 dnevna zaspanost 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, ne smejo voziti ali upravljati strojev (glejte poglavje 4.7).

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

Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali dopaminergičnimi zdravili, lahko pride do motenj pri obvladovanju impulzov. Podobna poročila glede motenj pri obvladovanju impulzov so bila prejeta tudi 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 bili opaženi pri bolnikih, ki so se zdravili 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, povezana z visokim tveganjem karcinoma kože (ne izključno melanoma). Vsake 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. V primeru, da pri bolniku blaga jetrna okvara napreduje do zmerne, se mora zdravljenje z razagilinom prekiniti (glejte poglavje 5.2).

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **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 neselektivna inhibicija monoaminooksidaze (MAO) lahko vodila do hipertenzivnih kriz (glejte poglavje 4.3).

#### Petidin

Pri 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 medsebojnem delovanju zdravil pri sočasni uporabi zaviralcev MAO in simpatikomimetičnih zdravil. Zaradi zaviralne aktivnosti razagilina na MAO, sočasna uporaba razagilina in simpatikomimetikov, kot so tisti, ki so prisotni v nazalnih in peroralnih dekongestivih ali zdravilih proti prehladu, ki vključujejo efedrin ali psevdoefedrin, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### Dekstrometorfan

Obstajajo poročila o medsebojnem delovanju zdravil pri sočasni uporabi dekstrometorfana in neselektivnih zaviralcev MAO. Zaradi zaviralne aktivnosti razagilina na MAO, 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).

Glede sočasne uporabe razagilina in selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI)/selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) v kliničnih preskušanjih, glejte poglavje 4.8.

Poročali so o resnih neželenih učinkih ob sočasni uporabi SSRI, SNRI, tricikličnih in tetracikličnih antidepresivov in zaviralcev MAO. Ker razagilin deluje inhibitorno na MAO, je pri sočasni uporabi razagilina in antidepresivov potrebna previdnost.

#### Učinkovine, ki vplivajo na aktivnost CYP1A2

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

#### *Zaviralci CYP1A2*

Sočasna uporaba razagilina in ciprofloksacina (zaviralca CYP1A2) je povečala AUC razagilina za 83 %. Sočasna uporaba razagilina in teofilina (substrata CYP1A2) ni vplivala na njuno farmakokinetiko. Močni zaviralci CYP1A2 lahko spremenijo plazemske vrednosti razagilina, zaradi česar se morajo dajati previdno.

#### *Induktorji CYP1A2*

Obstaja možnost, da so pri kadilcih znižane plazemske ravni razagilina zaradi indukcije presnovnega encima CYP1A2.

### Drugi izoencimi citokroma P450

Študije *in vitro* so pokazale, da razagilin v koncentraciji 1 µg/ml (ekvivalent vrednosti, ki je 160-kratnik povprečne  $C_{max}$  ~ 5,9–8,5 ng/ml pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo po večkratnem odmerjanju 1 mg razagilina) ne zavira izoencimov citokroma P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 in CYP4A. Glede na te rezultate ni verjetno, da bi terapevtske koncentracije razagilina klinično pomembno součinkovale s substrati teh encimov (glejte poglavje 5.3).

### Levodopa in druga zdravila za Parkinsonovo bolezen

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki prejemajo razagilin kot dodatno terapijo poleg kronične terapije z levodopo, zdravljenje z levodopo ni klinično pomembno učinkovalo na očistek razagilina.

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

### Interakcije tiramin/razagilin

Rezultati petih izmenjalnih študij s tiraminom (pri prostovoljcih in bolnikih s Parkinsonovo boleznijo), skupaj z rezultati spremljanja krvnega tlaka po obrokih hrane v domačem okolju (464 bolnikov zdravljenih z 0,5 ali 1 mg razagilina na dan ali placebom kot dodatno šestmesečno terapijo k levodopi, brez omejitev vnosa tiramina) in dejstva, da ni poročil o interakcijah tiramin/razagilin v kliničnih študijah, ki so bile izvedene brez omejitve vnosa tiramina, kažejo na to, da se lahko razagilin varno uporablja brez dietne omejitve tiramina.

## **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.

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 ne smejo voziti ali izvajati 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 med 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, bolečina v hrbtu in vratu in artralgijska 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 preglednici 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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

##### *Monoterapija*

Spodnji seznam v obliki preglednice vključuje neželene učinke, ki so bili z večjo incidenco sporočani v s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih, ki so prejeli razagilin 1 mg/dan.

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		gripa		
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>		kožni rak		
<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 dnevna zaspanost in epizode nenadnega spanca*
<b>Očesne bolezni</b>		konjunktivitis		
<b>Ušesne bolezni,</b>		vrtoglavica		

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana
<b> vključno z motnjami labirinta</b>				
<b>Srčne bolezni</b>		angina pektoris	miokardni infarkt	
<b>Žilne bolezni</b>				hipertenzija*
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		rinitis		
<b>Bolezni prebavil</b>		napenjanje		
<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, ki so bili poročani z večjo incidenco v s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih, ki so prejeli razagilin 1 mg/dan.

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe</b>			kožni melanom*	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		zmanjšan apetit		
<b>Psihiatrične motnje</b>		halucinacije* nenormalne sanje	zmedenost	motnje pri obvladovanju impulzov*
<b>Bolezni živčevja</b>	diskinezija	distonija sindrom karpalnega kanala, motnje ravnotežja	možgansko-žilni dogodek	serotoninski sindrom*, prekomerna dnevna zaspanost in epizode nenadnega spanca*
<b>Srčne bolezni</b>			angina pektoris	
<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</b>		bolečina v sklepih, bolečina v vratu		

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana
<b>in vezivnega tkiva*</b>				
<b>Preiskave</b>		zmanjšanje telesne mase		
<b>Poškodbe, 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 neželenih učinkih. Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da se ortostatska hipotenzija najpogosteje pojavi v prvih dveh mesecih zdravljenja z razagilinom in se sčasoma zmanjša.

#### *Hipertenzija*

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 neznanne 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, obsesivno-kompulzivna 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 dnevna zaspanost 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 izkušnjah iz obdobja trženja so prav tako zaznali navedene simptome pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so bili zdravljeni z razagilinom.

#### *Serotoninski sindrom*

V kliničnih preskušanjih z razagilinom niso smeli sočasno uporabljati fluoksetina ali fluvoksamina z razagilinom, lahko pa so bili uporabljeni naslednji antidepresivi in odmerki: amitriptilin  $\leq 50$  mg dnevno, trazodon  $\leq 100$  mg dnevno, citalopram  $\leq 20$  mg dnevno, sertralin  $\leq 100$  mg dnevno in paroksetin  $\leq 30$  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 sočasno zdravila z 1 mg razagilina in 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

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

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

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

Preveliko odmerjanje je lahko povezano s pomembnim zaviranjem tako MAO-A kot MAO-B. V študiji z enkratnimi odmerki so zdravi prostovoljci prejeli odmerek 20 mg na dan, v desetdnevni študiji pa so zdravi prostovoljci prejeli odmerek 10 mg na 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 bili zdravljeni z 10 mg razagilina na dan, so poročali o srčno-žilnih neželenih učinkih (vključno s hipertenzijo in posturalno hipotenzijo), ki pa so izzveneli po prekinitvi zdravljenja. Ti simptomi so lahko podobni simptomom, ki jih je mogoče opaziti pri neselektivnih zaviralcih MAO.

### Obvladovanje

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje ni. V primerih prevelikega odmerjanja je potrebno 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 izvencelične ravni dopamina v striatumu. Povišana vrednost dopamina in posledično povečana dopaminergična aktivnost verjetno prenašata koristne učinke razagilina, opazovane v modelih dopaminergičnih motoričnih disfunkcij.

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

### Klinična učinkovitost in varnost

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

#### *Monoterapija*

V študiji I je 404 bolnikov naključno razporejenih v skupine prejemale 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.

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 značilna (UPDRS, deli I-III: za razagilin 1 mg v primerjavi s placebom -4,2, 95-odstotni IZ [-5,7, -2,7];  $p < 0,0001$ ; za razagilin 2 mg v primerjavi s placebom -3,6, 95-odstotni IZ [-5,0, -2,1];  $p < 0,0001$ , UPDRS motorični, del II: za razagilin 1 mg v primerjavi s placebom -2,7, 95-odstotni IZ [-3,87, -1,55];  $p < 0,0001$ ; za razagilin 2 mg v primerjavi s placebom -1,68, 95-odstotni 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 prejemali placebo (229 bolnikov) ali razagilin 1 mg na dan (231 bolnikov) ali katehol-O-metil-transferazni zaviralec (COMT) entakapon 200 mg, skupaj s predvidenimi odmerki levodope (LD)/dekarboksilazni zaviralec (227 bolnikov); zdravljeni so bili 18 tednov. V študiji III so bolniki naključno prejemali placebo (159 bolnikov), razagilin 0,5 mg na dan (164 bolnikov) ali razagilin 1 mg na dan (149 bolnikov) ter bili zdravljeni 26 tednov.

V obeh študijah je bilo primarno merilo učinkovitosti sprememba od začetka do konca zdravljenja v povprečnem številu 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-odstotni IZ [-1,18, -0,39],  $p = 0,0001$ . Povprečno celotno dnevno skrajšanje "OFF" časa je bilo v skupini z entakaponom (-0,80 ure, 95-odstotni IZ [-1,20, -0,41];  $p < 0,0001$ ) podobno kot v skupini z 1 mg razagilina. V študiji III je bila v primerjavi s placebom povprečna razlika -0,94 ure, 95-odstotni IZ [-1,36, -0,51];  $p < 0,0001$ . V skupini z 0,5 mg razagilina je bilo v primerjavi s placebom statistično značilno izboljšanje, vendar je bil obseg izboljšanja manjši. Moč rezultatov za primarni opazovani dogodek študije 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 značilno korist v primerjavi s placebom.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Razagilin se hitro absorbira, vrh plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) doseže v približno 0,5 ure. Absolutna biološka uporabnost enkratnega odmerka razagilina je okoli 36-odstotna.

Hrana ne vpliva na  $T_{max}$  razagilina, čeprav se  $C_{max}$  in izpostavljenost (AUC) zmanjšata za približno 60 % oziroma 20 %, ko je zdravilo vzeto 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. Vezava na beljakovine v plazmi, ki sledi enkratnemu odmerku s  $^{14}C$ -označenim razagilinom, je približno 60 do 70-odstotna.

#### Biotransformacija

Preden se izloči, se razagilin skoraj popolnoma presnovi v jetrih. Presnova razagilina poteka preko dveh glavnih poti: N-dealkilacije in/ali hidrosilacije do presnovkov: 1-aminoindana, 3-hidroksi-N-propargil-1-aminoindana in 3-hidroksi-1-aminoindana. In vitro študije so pokazale, da sta obe poti presnove razagilina odvisni od sistema citokroma P450 s CYP1A2 kot glavnim izoencimom, ki sodeluje pri presnovi razagilina. Ugotovljeno je, da je konjugacija razagilina in njegovih presnovkov glavna pot odstranjevanja nastalih glukuronidov. »Ex vivo« in in vitro študije kažejo, da razagilin ni niti zaviralec niti induktor glavnih encimov CYP450 (glejte poglavje 4.5).

#### Izločanje

Po peroralni uporabi s  $^{14}C$ -označenim razagilinom, poteka izločanje v glavnem z urinom (62,6 %) in sekundarno z blatom (21,8 %), s celotnim izločanjem 84,4 % odmerka v 38 dnevih. Manj kot 1 % razagilina se izloči nespremenjenega z urinom.

#### Linearnost/nelinearnost

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

#### Jetrna okvara

Pri osebah z blago jetrno okvaro sta se AUC in  $C_{max}$  povečala za 80 % oziroma 38 %. Pri osebah z zmerno jetrno okvaro, sta se AUC in  $C_{max}$  povečala za 568 % in 83 % (glejte poglavje 4.4).

#### Ledvična okvara

Farmakokinetične lastnosti razagilina so bile pri osebah z blago (očistek kreatinina (CLcr 50–80 ml/min)) in zmerno (CLcr 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 se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

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

Razagilin po sistemski izpostavljenosti pri podganah, ki je bila 84 do 339-kratnik pričakovane plazemske izpostavljenosti pri človeku pri 1 mg na dan, ni bil kancerogen. Pri miših so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 144 do 213-kratnik pričakovane plazemske izpostavljenosti pri človeku pri 1 mg na dan, opazovali povečano pojavnost kombiniranega bronhiolarnega/alveolarnega adenoma in/ali karcinoma.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
natrijev karboksimetilškrob vrsta A  
povidon K 30  
fosforjeva kislina  
stearinska kislina

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za to zdravilo niso potrebni posebni pogoji shranjevanja.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti: oPA-Al-PVC-Al pretisni omoti s 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140, 168 ali 180 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih varnostnih ukrepov.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

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

H/16/02165/001-015

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

Datum prve odobritve: 11. 5. 2016  
Datum zadnjega podaljšanja: 22. 6. 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

16. 06. 2020