

1. IME ZDRAVILA

Razagilin Glenmark Pharmaceuticals 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 oziroma skoraj bele okrogle ploščate tablete, s premerom kakšnih 8 mm, s številko „771“, vtisnjeno na eni strani, in črko „G“ na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Razagilin Glenmark Pharmaceuticals je indicirano za zdravljenje idiopatske Parkinsonove bolezni (PB) kot monoterapija (brez levodope) ali kot dodatna terapija (z levodopo) pri bolnikih z nihanji po končnih odmerkih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Razagilin se daje peroralno v odmerku 1 mg enkrat na dan, z ali brez

levodope. Lahko se jemlje s hrano ali brez nje.

Starejši

Za starejše bolnike ni potrebno spreminjanje odmerka.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Razagilin Glenmark Pharmaceuticals pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Bolniki z jetrno okvaro

Uporaba razagilina pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Uporabi razagilina pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro se je potrebno 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).

Bolniki z ledvično okvaro

Pri ledvičnih okvarah ni potrebno spreminjati odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju

6.1. Sočasno zdravljenje z drugimi inhibitorji monoaminoooksidaze (MAO) (vključno z

zdravili in naravnimi pripravki, ki so na voljo brez recepta, kot je npr. šentjanževka) ali s petidinom (glejte poglavje 4.5). Med prekinitvijo zdravljenja z razagilinom in začetkom zdravljenja z inhibitorji MAO ali s petidinom mora preteči najmanj 14 dni.

Razagilin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo jetrno okvaro.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasni uporabi razagilina in fluoksetina ali fluvoksamina se je potrebno 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 do začetka zdravljenja s fluoksetinom ali fluvoksaminom pa mora preteči najmanj 14 dni.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali dopaminergičnimi zdravilji, lahko pride do motenj pri obvladovanju impulzov (ICDs - *impulse control disorders*). 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 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.

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

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

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

V času programa kliničnega razvoja je pojavnost primerov melanoma nakazovala možnost povezave z razagilinom. Zbrani podatki nakazujejo, da je Parkinsonova bolezen, ne pa kakšno določeno zdravilo, povezana s povečanim tveganjem za karcinom kože (ne izključno melanom). Vsake sumljive kožne lezije mora oceniti specialist.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Obstajajo številne znane interakcije med neselektivnimi inhibitorji MAO in drugimi zdravili.

Razagilin se ne sme uporabljati sočasno z drugimi inhibitorji MAO (vključno z zdravili in naravnimi pripravki, ki so na voljo brez recepta, kot je npr. šentjanževka), ker obstaja tveganje, da neselektivna inhibicija monoaminoooksidaze (MAO) lahko vodi do hipertenzivnih kriz (glejte poglavje 4.3).

Ob sočasni uporabi petidina in inhibitorjev MAO, vključno z drugimi selektivnimi inhibitorji

MAO-B, so poročali o resnih neželenih učinkih. Sočasna uporaba razagilina in petidina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Obstajajo poročila o medsebojnem delovanju zdravil pri sočasni uporabi inhibitorjev MAO in simpatikomimetičnih zdravil. Zaradi inhibitorne aktivnosti razagilina na monoaminooksidaze, zato sočasna uporaba razagilina in simpatikomimetikov, kot so tisti, ki so prisotni v nazalnih in peroralnih dekongestivih, ali zdravil proti prehladu, ki vsebujejo efedrin ali psevdofedrin, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Obstajajo poročila o interakcijah zdravil pri sočasni uporabi dekstrometorfana in neselektivnih inhibitorjev MAO. Zaradi inhibitorne aktivnosti razagilina na monoaminooksidaze, zato sočasna uporaba razagilina in dekstrometorfana ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

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

Glede sočasne uporabe razagilina in selektivnih inhibitorjev privzema serotonina (SSRI)/selektivnih inhibitorjev 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 inhibitorjev MAO. Zaradi tega je s stališča inhibitorne aktivnosti razagilina na monoaminooksidaze potrebno antidepresive uporabljati previdno.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so kot dodatno terapijo stalno prejemali levodopo, ni bilo nobenega klinično pomembnega vpliva levodope na očistek razagilina.

In vitro študije presnove so pokazale, da je citokrom P450 1A2 (CYP1A2) glavni encim, ki je odgovoren za presnavljanje razagilina. Sočasna uporaba razagilina in ciprofloksacina (inhibitor CYP1A2) je povečala AUC razagilina za 83 %. Sočasna uporaba razagilina in teofilina (substrat CYP1A2) ni vplivala na njuno farmakokinetiko. Močni inhibitorji CYP1A2 lahko torej spremenijo plazemske ravni razagilina, zaradi česar se morajo uporabljati previdno.

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

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 inhibira izoenzimov citokroma P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 in CYP4A. Glede na te rezultate ni verjetno, da bi terapevtske koncentracije razagilina klinično pomembno vplivale na ravni substratov teh encimov.

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

Interakcije tiramin/razagilin

Rezultati petih študij obremenitve s tiraminom (pri prostovoljcih in bolnikih s Parkinsonovo boleznijo), skupaj z rezultati spremljanja krvnega pritiska po obrokih hrane v domačem okolju (464 bolnikov zdravljenih z 0,5 ali 1 mg/dan razagilina ali placebom kot dodatna šestmesečna terapija k levodopi, brez omejitve 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

Za razagilin ni na voljo kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije

na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Bolnike je potrebno opozoriti, naj ne upravljajo z nevarnimi stroji, vključno z motornimi vozili, dokler niso ustrezno prepričani, da zdravilo Razagilin Glenmark Pharmaceuticals na njih ne vpliva škodljivo.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnem programu razagilina je bilo skupno 1.361 bolnikov zdravljenih z razagilinom 3.076,4 bolnikov-let. V dvojno slepih, s placebom primerjanih študijah je bilo 529 bolnikov zdravljenih z razagilinom v odmerku 1 mg/dan 212 bolnikovih let, 539 bolnikov pa je prejelo placebo 213 bolnikov-let.

Monoterapija

Spodnji seznam vključuje neželene učinke, o katerih so poročali z večjo incidenco v s placebom primerjanih študijah pri bolnikih, ki so prejeli razagilin v odmerku 1 mg/dan (skupina z razagilinom n = 149, skupina s placebom n = 151).

Neželeni učinki z najmanj 2 % razliko v primerjavi s placebom so napisani v *poševni* pisavi. V oklepaju je navedena incidenca neželenih učinkov (% bolnikov) pri razagilinu v primerjavi s (vs.) placebom.

Neželeni učinki so navedeni glede na pogostnost ob upoštevanju sledečega dogovora: 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 ($< 1/10.000$).

Infekcijske in parazitske bolezni Pogosti: <i>gripa (4,7 % vs. 0,7 %)</i>
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) Pogosti: rak kože (1,3 % vs. 0,7 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema Pogosti: levkopenija (1,3 % vs. 0 %)
Bolezni imunskega sistema Pogosti: alergija (1,3 % vs. 0,7 %)
Presnovne in prehranske motnje Občasni: manjši tek (0,7 % vs. 0 %)
Psihiatrične motnje Pogosti: <i>depresija (5,4 % vs. 2 %)</i> , halucinacije (1,3 % vs. 0,7 %)
Bolezni živčevja Zelo pogosti: <i>glavobol (14,1 % vs. 11,9 %)</i> Občasni: možgansko-žilni dogodek (0,7 % vs. 0 %)
Očesne bolezni Pogosti: <i>konjunktivitis (2,7 % vs. 0,7 %)</i>

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta Pogosti: vrtoglavica (2,7 % vs. 1,3 %)
Srčne bolezni Pogosti: angina pectoris (1,3 % vs. 0 %) Občasni: miokardni infarkt (0,7 % vs. 0 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora Pogosti: rinitis (3,4 % vs. 0,7 %)
Bolezni prebavil Pogosti: napenjanje (1,3 % vs. 0 %)
Bolezni kože in podkožja Pogosti: dermatitis (2,0 % vs. 0 %) Občasni: vezikulobulozni izpuščaji (0,7 % vs. 0 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva Pogosti: mišično-skeletna bolečina (6,7 % vs. 2,6 %), bolečina v vratu (2,7 % vs. 0 %), artritis (1,3 % vs. 0,7 %)
Bolezni sečil Pogosti: siljenje na uriniranje (1,3 % vs. 0,7 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije Pogosti: povišana telesna temperatura (2,7 % vs. 1,3 %), slabo počutje (2 % vs. 0 %)

Dodatna terapija

Spodnji seznam vključuje neželene učinke, o katerih so poročali z večjo incidenco v s placebom primerjanih študijah pri bolnikih, ki so prejeli razagilin v odmerku 1 mg/dan (skupina z razagilinom n = 380, skupina s placebom n = 388). V oklepaju je navedena incidenca neželenih učinkov (% bolnikov) pri razagilinu v primerjavi s placebom.

Neželeni učinki z najmanj 2 % razliko v primerjavi s placebom (vs.) so napisani v *poševni* pisavi.

Neželeni učinki so navedeni glede na pogostnost ob upoštevanju sledečega dogovora: 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 ($< 1/10.000$).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) Občasni: kožni melanom (0,5 % vs. 0,3 %)
Presnovne in prehranske motnje Pogosti: manjši tek (2,4 % vs. 0,8 %)
Psihiatrične motnje Pogosti: halucinacije (2,9 % vs. 2,1 %), neobičajne sanje (2,1 % vs. 0,8 %) Občasni: zmedenost (0,8 % vs. 0,5 %)
Bolezni živčevja Zelo pogosti: diskinezija (10,5 % vs. 6,2 %) Pogosti: distonija (2,4 % vs. 0,8 %), sindrom karpalnega tunela (1,3 % vs. 0 %), motnje ravnotežja (1,6 % vs. 0,3 %) Občasni: možgansko-žilni dogodek (0,5 % vs. 0,3 %)
Srčne bolezni Občasni: angina pectoris (0,5 % vs. 0 %)
Žilne bolezni Pogosti: ortostatična hipotenzija (3,9 % vs. 0,8 %)
Bolezni prebavil Pogosti: bolečina v trebuhu (4,2 % vs. 1,3 %), zaprtje (4,2 % vs. 2,1 %), navzeja in bruhanje (8,4 % vs. 6,2 %), suha usta (3,4 % vs. 1,8 %)

Bolezni kože in podkožja Pogosti: izpuščaj (1,1 % vs. 0,3 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva Pogosti: bolečina v sklepih (2,4 % vs. 2,1 %), bolečina v vratu (1,3 % vs. 0,5 %)
Preiskave Pogosti: <i>zmanjšanje telesne mase (4,5 % vs. 1,5 %)</i>
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih Pogosti: padec (4,7 % vs. 3,4 %)

Parkinsonova bolezen je povezana s simptomi, kot so halucinacije in zmedenost. V izkušnjah po prihodu razagilina na trg so prav tako zaznali navedene simptome pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so bili zdravljeni z razagilinom.

Znano je, da se pri sočasni uporabi SSRI, SNRI, tricikličnih in tetracikličnih antidepresivov ter inhibitorjev MAO pojavijo hudi neželeni učinki. V obdobju trženja so bolniki, sočasno zdravljeni z antidepresivi/SNRI in razagilinom, poročali o primerih serotoninskega sindroma, povezanega z agitacijo, zmedenostjo, togostjo, pireksijo in mioklonusom.

V kliničnih preskušanjih z razagilinom niso smeli sočasno uporabljati fluoksetina ali fluvoksamina z razagilinom, lahko pa so bili uporabljeni naslednji antidepresivi in odmerki: amitriptilin ≤ 50 mg na dan, trazodon ≤ 100 mg na dan, citalopram ≤ 20 mg na dan, sertralin ≤ 100 mg na dan in paroksetin ≤ 30 mg na dan. V kliničnem programu z razagilinom, v katerem je bilo 115 bolnikov izpostavljenih hkrati razagilinu in tricikličnim učinkovinam, 141 bolnikov pa je bilo izpostavljenih razagilinu in SSRI/SNRI, ni bilo primerov serotoninskega sindroma.

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so jemali razagilin, poročali o primerih zvišanega krvnega tlaka, vključno z redkimi primeri hipertenzivne krize, povezane z zaužitjem neznane količine s tiraminom bogatih jedi.

Ob sočasni uporabi inhibitorjev MAO in simpatikomimetičnih zdravil so poročali o interakcijah. V obdobju trženja je prišlo do enega primera zvišanega krvnega tlaka pri bolniku, ki je med jemanjem razagilina uporabljal očesni vazokonstriktor tetrizolinijev klorid.

Motnje pri obvladovanju impulzov

Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, lahko pride do patološkega hazardiranja, povečanega libida, hiperseksualnosti, kompulzivnega zapravljanja ali nakupovanja, prenajedanja in kompulzivnega prenajedanja. O podobnem vzorcu motenj obvladovanja impulzov so poročali v obdobju trženja razagilina, ki je vključeval tudi kompulzije, obsesivne misli in impulzivno vedenje (glejte poglavje 4.4).

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 nacionalni center za poročanje: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje: Simptomi, ki so jih navajali po prevelikem odmerjanju razagilina, z odmerki od 3 mg do 100 mg, so vključevali disforijo, hipomanijo, hipertenzivno krizo in serotoninski sindrom.

Preveliko odmerjanje je lahko povezano s pomembno inhibicijo tako MAO-A kot MAO-B. V

študiji z enkratnim odmerkom so zdravi prostovoljci dobili odmerek 20 mg/dan, v desetdnevni študiji pa 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 povečevanja odmerkov pri bolnikih s kronično terapijo z levodopo, ki so bili zdravljeni z 10 mg/dan razagilina, so poročali o srčnožilnih 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 inhibitorjih MAO.

Ne obstaja specifičen antidot. 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 monoaminooksidaz tipa B, oznaka ATC: N04BD02

Mehanizem delovanja

Razagilin se je pokazal kot močan, ireverzibilni selektivni inhibitor MAO-B, ki lahko povzroča povišanje izvencelične ravni dopamina v striatumu. Povišana raven dopamina in posledično povečana dopaminergična aktivnost verjetno posredujejo koristne učinke razagilina, opazovane v modelih dopaminergičnih motoričnih disfunkcij.

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

Klinične študije

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 so bili 404 bolniki naključno razporejeni v skupine in prejeli placebo (138 bolnikov) ali 1 mg razagilina na dan (134 bolnikov) ali 2 mg razagilina na dan (132 bolnikov); zdravljeni so bili 26 tednov; primerjave z drugo zdravilno učinkovino 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 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 razviden, čeprav je bil njegov obseg, v tej populaciji bolnikov 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) ali razagilin v odmerku 1 mg/dan (231 bolnikov) ali katehol-o-metil-transferazni inhibitor (COMT) entakapon v odmerku 200 mg, skupaj s predvidenimi odmerki levodope (LD)/dekarboksilazni inhibitor (227 bolnikov); zdravljeni so bili 18 tednov. V študiji III so bolniki naključno prejeli placebo (159 bolnikov), razagilin v odmerku 0,5 mg/dan (164 bolnikov) ali razagilin v odmerku 1 mg/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 izpolnjeni za 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 ure, 95 % IZ [-1,18, -0,39], $p = 0,0001$. Povprečno celotno dnevno skrajšanje »OFF« časa je bilo v skupini z entakaponom (-0,80 ure, 95 % IZ [-1,20, -0,41]; $p < 0,0001$) podobno kot v skupini z razagilinom v odmerku 1 mg/dan. V študiji III je bila v primerjavi s placebom povprečna razlika -0,94 ure, 95 % IZ [-1,36, -0,51]; $p < 0,0001$. V skupini z 0,5 mg razagilina je bilo v primerjavi s placebom statistično pomembno izboljšanje, vendar je bil obseg izboljšanja manjši. Robustnost rezultatov za primarno merilo končne učinkovitosti je bila potrjena v naboru dodatnih statističnih modelov in prikazana v treh kohortah (v populaciji bolnikov z namenom zdravljenja (ITT), glede na protokol in pri bolnikih, ki so zaključili zdravljenje).

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, največjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) doseže v približno 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 spremenjena, se razagilin lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve, ki sledi enkratnemu intravenskemu odmerku razagilina, je 243 l. Plazemska proteinska vezava, ki sledi enkratnemu odmerku s ^{14}C -označenega razagilina, je 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 hidrosilacije do presnovkov: 1-aminoindana, 3-hidroksi-N-propargil-1 aminoindana in 3-hidroksi-1-aminoindana. *In vitro* poskusi so pokazali, da sta obe poti presnove razagilina odvisni od citokrom P450 sistema, kjer je v njegovo presnovo vpleten CYP1A2 kot glavni izoenzim. Ugotovljeno je bilo tudi, da je konjugacija razagilina in njegovih presnovkov glavna izločevalna pot (pri kateri nastanejo glukuronidi).

Izločanje

Po peroralni uporabi s ^{14}C -označenega razagilina 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 mg do 2 mg. Njegov končni razpolovni čas je 0,6 ure do 2 uri.

Značilnosti pri bolnikih

Bolniki z jetrno okvaro: Pri osebah z blago jetrno okvaro AUC in C_{max} porasteta za 80 % oz. 38 %. Pri osebah z zmerno jetrno okvaro, sta AUC in C_{max} porasla za 568 % in 83 % (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z ledvično okvaro: Farmakokinetične lastnosti razagilina so bile pri osebah z blago (očistek kreatinina (CL_{cr}) 50 – 80 ml/min) in zmerno (CL_{cr} 30 – 49 ml/min) ledvično okvaro podobne kot pri zdravih osebah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih

se odmerkih in škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Razagilin ni izražal genotoksičnega potenciala v *in vivo* in v številnih *in vitro* sistemih, v katerih 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 incidenco kombiniranega bronhiolarnega/alveolarnega adenoma in/ali karcinoma.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Mikrokristalna celuloza
Citronska kislina monohidrat
Predgelirani škrob (koruzni)
Brezvodni koloidni silicijev dioksid
Stearinska kislina
Smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti: 18 mesecev

HDPE platenke: 15 mesecev

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 2 meseca

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti: PVC/aluminij/OPA-aluminijevi pretisni omoti, pakirani v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 7, 10, 28, 30, 60, 100 oziroma 112 tablet.

Platenke: Bela platenka iz HDPE z za otroke varno ali navadno navojno zaporko iz PP, z vrečko s silikagelom, ki vsebuje 30 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Češka republika

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/16/02166/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 11. 5. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31. 8. 2017