

1. IME ZDRAVILA

Razagilin Belupo 1 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1 mg razagilina (kar ustreza 1,438 mg razagilinijevega tartrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do skoraj bele, okrogle, ploščate tablete premera 8 mm, s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako "1" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Razagilin Belupo 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 Belupo) 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, je treba 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 Belupo pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Zdravilo Razagilin Belupo ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo Parkinsonove bolezni.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Razagilin Belupo 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 izdelki naravnega izvora brez recepta, kot je šentjanževka) ali s petidinom (glejte poglavje 4.5). Od prekinitve zdravljenja z razagilinom do začetka zdravljenja z inhibitorji MAO ali s petidinom mora preteči najmanj 14 dni.

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. 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 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 dnevna zaspanost (EDS - excessive daytime sleepiness) in epizode nenadnega spanca (SOS - sudden sleep onset)

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 (ICDs - Impulse control disorders)

Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali dopaminergičnimi zdravili, lahko pride do ICDs. 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

Retrospektivna kohortna študija kaže na možnost povečanega tveganja melanoma z uporabo razagilina, zlasti pri bolnikih, ki so razagilinu izpostavljeni dlje časa in/ali z večjim kumulativnim odmerkom razagilina. Vsako sumljivo kožno lezijo mora oceniti specialist. Bolnikom je treba zato svetovati, da poiščejo zdravniški nasvet, če opazijo novo ali spremenjeno kožno lezijo.

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

Inhibitorji monoaminooksidaze (MAO)

Uporaba razagilina skupaj z drugimi zaviralci MAO (vključno z zdravili in izdelki naravnega izvora brez recepta, kot je šentjanževka) je kontraindicirana, ker obstaja tveganje, da pride do neselektivnega zaviranja monoaminooksidaz, ki lahko vodi 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 simpatikomimetiki. Ker razagilin deluje zaviralno na monoaminooksidaze, sočasna uporaba razagilina in simpatikomimetikov, kot so tisti, ki so prisotni v nazalnih dekongestivih za lokalno in sistemsko zdravljenje, ali zdravilnih za lajšanje znakov prehlada, ki vsebujejo efedrin ali psevdofedrin, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Dekstrometorfan

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

SNRI/SSRI/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 privzema serotonina (SSRI- *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*)/selektivnih zaviralcev privzema serotonina-norepinefrina (SNRI - *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors*) v kliničnih študijah 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 zaviralno na monoaminooksidaze, 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 %. Sočasna uporaba razagilina in teofilina (substrat CYP1A2) ni vplivala na njuno farmakokinetiko. Močni zaviralci CYP1A2 lahko torej spremenijo ravni razagilina v plazmi, zaradi česar jih je treba uporabljati previdno.

Induktorji CYP1A2

Obstaja možnost, da so pri kadilcih znižane ravni razagilina v plazmi 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 CYP4A. Glede na te rezultate je malo verjetno, da bi terapevtske koncentracije razagilina povzročile klinično pomembne spremembe v koncentracijah substratov 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 peroralni očistek razagilina za 28 %.

Interakcije med tiraminom in razagilinom

Rezultati petih študij obremenitve 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 prejeli odmerek 0,5 mg ali 1 mg razagilina na dan ali placebo kot dodatek levodopi brez omejitve vnosa tiramina), in dejstvo, da ni poročil o interakcijah med tiraminom in razagilinom v kliničnih študijah, ki so bile izvedene brez omejitve 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 na neposredne ali posredne škodljive vplive 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 laktacijo. Ni znano, ali se razagilin izloča v materino mleko. Ob uporabi razagilina 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 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 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, kot so 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 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, ki so bili z večjo incidenco poročani v s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih, ki so prejeli razagilin 1 mg/dan.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni		gripa		
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		kožni rak		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija		

Bolezni imunskega sistema		alergija		
Presnovne in prehranske motnje			zmanjšán apetit	
Psihiatrične motnje		depresija, halucinacije*		motnje pri obvladovanju impulzov*
Bolezni živčevja	glavobol		možgansko-žilni dogodek	serotoninski sindrom*, prekomerna dnevna zaspanost (EDS) in epizode nenadnega spanca (SOS)*
Očesne bolezni		konjunktivitis		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica		
Srčne bolezni		angina pectoris	miokardni infarkt	
Žilne bolezni				hipertenzija*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis		
Bolezni prebavil		napenjanje		
Bolezni kože in podkožja		dermatitis	vezikulobulozni izpuščaji	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletna bolečina, bolečina v vratu, artritis		
Bolezni sečil		siljenje na uriniranje		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		povišana 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.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe			kožni melanom*	
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšán apetit		
Psihiatrične motnje		halucinacije*, neobičajne sanje	zmedenost	motnje pri obvladovanju impulzov*
Bolezni živčevja	diskinezija	distonija, sindrom	možgansko-žilni	serotoninski

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana
		karpalnega kanala, motnje ravnotežja	dogodek	sindrom*, prekomerna dnevna zaspanost (EDS) in epizode nenadnega spanca (SOS)*
Srčne bolezni			angina pectoris	
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija*		hipertenzija*
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, zaprtje, siljenje na bruhanje in bruhanje, suha usta		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*		bolečina v sklepih, bolečina v vratu		
Preiskave		zmanjšanje telesne mase		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		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

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 primeri hipertenzivne krize, povezane z zaužitjem neznane količine hrane, ki vsebuje veliko tiramina. 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 (EDS) in epizode nenadnega spanca (SOS)

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 vsakodnevnem 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. Glede na izkušnje v obdobju trženja so navedene simptome opazili tudi 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 ≤ 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 Javno agencijo 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, o katerih so poročali po prevelikem odmerjanju 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 enkratnimi 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 razagilin v odmerku 10 mg/dan, so poročali o srčnožilnih neželenih učinkih (vključno s hipertenzijo in posturalno hipotenzijo), ki pa so minili po prekinitvi zdravljenja. Ti simptomi so lahko podobni simptomom, ki jih je mogoče opaziti pri neselektivnih zaviralcih MAO.

Obvladovanje

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 monoaminooksidaz tipa B, oznaka ATC: N04BD02.

Mehanizem delovanja

Razagilin deluje 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 posredujejo koristne učinke razagilina, ki so jih opazili na modelih dopaminergične motorične disfunkcije.

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

Klinična 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 je 404 bolnikov naključno razporejenih v skupine prejelo placebo (138 bolnikov), razagilin v odmerku 1 mg na dan (134 bolnikov) ali razagilin v odmerku 2 mg na dan (132 bolnikov); zdravljeni so bili 26 tednov; primerjave z drugo učinkovino ni bilo.

V tej študiji je bilo primarno merilo učinkovitosti doseženo število točk, glede na izhodišče na Združeni ocenjevalni lestvici Parkinsonove bolezni (UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, deli I–III). Razlika med povprečno spremembo od izhodišča do 26. tedna/zaključka (Zadnje opazovanje preneseno vnaprej; LOCF – *Last Observation Carried Forward*) je bila statistično pomembna (UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, deli I–III: za razagilin v odmerku 1 mg v primerjavi s placebom -4,2, 95 % IZ [-5,7, -2,7]; $p < 0.0001$; za razagilin v odmerku 2 mg v primerjavi s placebom -3,6, 95 % IZ [-5,0, -2,1]; $p < 0.0001$; UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* motorični, del II: za razagilin v odmerku 1 mg v primerjavi s placebom -2,7, 95 % IZ [-3,87, -1,55]; $p < 0.0001$; za razagilin v odmerku 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 – *Parkinson's Disease Quality of Life Scale* lestvico).

Dodatna terapija

V študiji II so bolniki naključno prejeli placebo (229 bolnikov), razagilin v odmerku 1 mg na dan (231 bolnikov) ali odmerek 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), razagilin v odmerku 0,5 mg 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 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 -0.78h, 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 odmerek 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 odmerek 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 - *Intention To Treat*), 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 (ADL - *Activities of Daily Living*) 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, maksimalno koncentracijo v plazmi (C_{max}) doseže 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 %, če 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 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 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 ^{14}C , se le-ta v glavnem izloči z urinom (62,6 %), sekundarno pa 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 pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo linearna pri odmerkih od 0,5 mg do 2 mg. Njegov končni razpolovni čas je 0,6 ure do 2 uri.

Jetna okvara

Pri osebah z blago jetno okvaro sta se AUC in C_{max} povečali za 80 % oz. 38 %, pri osebah z zmerno jetno okvaro pa za 568 % oz. 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 standardnih 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, 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 odmerku 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 odmerku 1 mg/dan, opazili povečano pojavnost kombiniranega bronhiolarnega/alveolarnega adenoma in/ali karcinoma.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
koruzni škrob, predgelirani
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev sterat

6.2 Inkompatibilnosti

Jih ni.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti aluminij/aluminij z 28, 56, 60 in 100 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Belupo lijekovi i kozmetika d.d.

Ulica Danica 5

48000 Koprivnica,

Hrvaška

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

H/18/02516/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 11. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 5. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 11. 2022