

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Razagilin Sandoz 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, ploščate, prirezane tablete (6,5 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek razagilina je 1 mg (ena tableta zdravila Razagilin Sandoz) enkrat dnevno in se vzame z ali brez levodope.

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 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 poglavji 4.4 in 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka ni potrebno spreminjati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Razagilin Sandoz pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani.

Zdravilo Razagilin Sandoz ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo Parkinsonove bolezni.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Razagilin Sandoz 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 monoaminoooksidaze (MAO) (vključno z zdravili in naravnimi pripravki brez recepta kot je npr. šentjanževka) ali s petidinom (glejte poglavje 4.5).

Med prekinitvijo 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 potrebno izogibati (glejte poglavje 4.5). Od prekinitve zdravljenja s fluoksetinom in do začetka zdravljenja z razagilinom mora preteči najmanj pet tednov. Med prekinitvijo zdravljenja z razagilinom in začetkom zdravljenja s fluoksetinom ali fluvoksaminom 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 za lajšanje znakov 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.

Serotoninski sindrom

Sočasno jemanje serotoninergičnih učinkovin, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi z zdravili, ki vsebujejo bupronorfin, lahko povzroči serotoninski sindrom, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte poglavje 4.5).

Če je sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki vsebujejo buprenorfin klinično upravičeno, se svetuje skrbno spremljanje bolnika, zlasti med začetkom zdravljenja in povečanjem odmerka.

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, nevromuskulatorne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

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 (Impulse control disorders - ICDs)

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 kompulzije, 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.

Okvara jeter

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).

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 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 medsebojnih interakcijah zdravil pri sočasni uporabi zaviralcev MAO in simpatikomimetičnimi zdravili. Ker razagilin deluje zaviralno na monoaminooksidazo, sočasna uporaba razagilina in simpatikomimetikov, kot so tisti, ki so prisotni v nazalnih in peroralnih dekongestivih ali zdravilih za lajšanje znakov prehlada, ki vključujejo efedrin ali psevdofedrin, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Dekstrometorfan

Obstajajo poročila o interakcijah zdravil 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 potrebno izogibati (glejte poglavje 4.4).

Za sočasno uporabo razagilina in selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina

(SSRI)/selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) 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 monoaminooksidazo, je pri sočasni uporabi razagilina in antidepresivov potrebna previdnost.

Zdravila, ki vsebujejo buprenorfin

Razagilin je treba uporabljati previdno skupaj z zdravili, ki vsebujejo buprenorfin, saj se poveča tveganje za pojav serotoninskega sindroma, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte poglavje 4.4).

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 (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 plazemske koncentracije razagilina, zaradi česar jih je treba uporabljati previdno.

Induktorji CYP1A2

Obstaja možnost, da so pri kadilcih zmanjšane plazemske koncentracije razagilina zaradi indukcije metabolnega encima CYP1A2.

Drugi izoencimi citokroma P450

Študije *in vitro* so pokazale, da razagilin v koncentraciji 1 µg/ml (ekvivalent vrednosti, 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 ni verjetno, da bi terapevtske koncentracije razagilina klinično pomembno součinkovale s substrati teh encimov (glejte poglavje 5.3).

Levodopa in druga zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni

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 tiramin/razagilin

Rezultati petih izmenjalnih študij 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 razagilina/dan ali placebom kot dodatne šestmesečne terapije k levodopi brez omejitve tiramina) in dejstva, da ni poročil o interakcijah tiramin/razagilin v kliničnih študijah, ki so bile izvajane 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 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 človeku. 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 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. benzodiazepinov, antipsihotikov, antidepresivov) 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 z levodopo; mišično-skeletna bolečina, bolečina v hrbtu in vratu in artralgijska pri obeh režimih. Ti neželeni učinki niso bili povezani s povečano 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 pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

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 v odmerku 1 mg/dan.

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	neznana
-----------------	--------------	---------	---------	---------

				pogostnost
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			zmanjšan apetit	
Psihiatrične motnje		depresija, halucinacije*		motnje pri obvladovanju impulzov*
Bolezni živčevja	glavobol		možgansko-žilni dogodek	serotoninski sindrom*, prekomerna zaspanost podnevi (EDS) in epizode nenadnega spanca*
Očesne bolezni		konjunkivitis		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočnica		
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 izpuščaj	
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletna bolečina, bolečina v vratu, artritis		
Bolezni sečil		siljenje na uriniranje		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		zvišana telesna temperatura, slabo počutje		

*Glejte poglavje opis izbranih neželenih učinkov

Dodatno zdravljenje

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 pogostnost
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			kožni melanom*	
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit		
Psihiatrične motnje		halucinacije*, nenormalne sanje	zmedenost	motnje pri obvladovanju impulzov*
Bolezni živčevja	diskinezija	distonija, sindrom karpalnega kanala, motnje ravnotežja	možgansko-žilni dogodek	serotoninski sindrom*, prekomerna dnevna zaspanost in epizode nenadnega spanca*
Srčne bolezni			angina pectoris	
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija*		hipertenzija*
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, zaprtje, navzea in bruhanje, suha usta		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj		
Bolezni mišičnoskeletnega 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 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 tetrahidrozolinjev 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 ≤ 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 1 mg razagilinom 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, 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 odmerku razagilina pri odmerkih od 3 mg do 100 mg, so vključevali hipomanijo, hipertenzivno krizo in serotoninški sindrom.

Preveliki odmerki so lahko povezani s pomembnim zaviranjem tako MAO-A kot MAO-B. V študiji z enkratnimi odmerki 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 večanja odmerkov pri bolnikih na kronični terapiji z levodopo, ki so bili zdravljeni z razagilinom v odmerku 10 mg/dan, so poročali o srčno žilnih neželenih odzivih (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.

Zdravljenje

Specifičen antidot ne obstaja. 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 zaviralec MAO-B, ki lahko povzroča povišanje izvencelične koncentracije dopamina v striatumu. Povišana koncentracija dopamina in posledično povečana dopaminergična aktivnost verjetno prenašata koristne učinke razagilina, opazovane v modelih dopaminergičnih motoričnih disfunkcij.

1-aminoindan je aktivni glavni 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 prejelo 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 pomembna (UPDRS, deli I-III: za razagilin 1 mg v primerjavi s placebom -4,2, 95 % CI [-5,7, -2,7]; $p < 0.0001$; za razagilin 2 mg v primerjavi s placebom -3,6, 95 % CI [-5,0, -2,1]; $p < 0.0001$; UPDRS motorični, del II: za razagilin 1 mg v primerjavi s placebom -2,7, 95 % CI [-3,87, -1,55]; $p < 0.0001$; za razagilin 2 mg v primerjavi s placebom -1,68, 95 % CI [-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) ali razagilin 1 mg/dan (231 bolnikov) ali katehol-o-metil-transferazni zaviralec (COMT) entakapone 200 mg, skupaj s predvidenimi odmerki levodope (LD)/dekarboksilazni zaviralec (227 bolnikov); zdravljeni so bili 18 tednov. V študiji III so bolniki naključno prejeli placebo (159 bolnikov), razagilin 0,5 mg/dan (164 bolnikov) ali razagilin 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 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 % CI [-1,18, -0,39 ur], $p = 0.0001$. Povprečno celotno dnevno skrajšanje OFF časa je bilo v skupini z entakaponom (-0,80 ur, 95 % CI [-1,20, -0,41]; $p < 0,0001$) podobno kot v skupini z razagilinom 1 mg/dan. V študiji III je bila v primerjavi s placebom povprečna razlika -0,94 ur, 95 % CI [-1,36, -0,51]; $p < 0,0001$. V skupini z 0,5 mg razagilinom 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 %, 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

Predn 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 citokrom P450 z CYP1A2 kot glavnim izoencimom, ki sodeluje pri presnovi razagilina. Ugotovljeno je, da je konjugacija razagilina in njegovih presnovkov glavna

izločevalna pot nastalih glukuronidov. Poskusi *ex vivo* ter *in vitro* kažejo, da razagilin ni niti zaviralec niti induktor glavnih encimov CYP450 (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

S ^{14}C označen razagilin se po peroralni uporabi primarno izloča z urinom (62,6 %), sekundarno pa z blatom (21,8 %). Izločanje celotnega odmerka v trajanju 38 dni doseže 84,4 %. Manj kot 1 % razagilina se izloči nespremenjenega z urinom.

Linearnost/nelinearnost

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

Jetrna okvara

Pri osebah z blago jetrno okvaro AUC in $C_{\max}$ porasteta za 80 % oz. 38 %. Pri osebah z zmernimi jetrnimi okvarami, sta AUC in $C_{\max}$ porasla za 568 % in 83 % (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

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) okvaro ledvic podobne kot pri zdravih osebah.

Starejši

Starost 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 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 izpostava pri človeku pri 1 mg/dan, ni bil kancerogen. Pri miših so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 144 do 213-kratna pričakovana plazemska izpostava 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
koruzni škrob
predgelirani škrob (koruzni)
smukec
natrijev stearilfumarat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za to zdravilo niso zahtevani posebni pogoji shranjevanja.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti aluminij/aluminij, prozorni PVC/PE/PVdC-aluminij pretisni omoti.
Velikosti pakiranja: 10, 28, 30, 98, 100, 112 tablet.

HDPE vsebnik za tablete, s PP za otroke varno navojno zaporko s sušilnim sredstvom (silicijev dioksid).
Velikost pakiranja 30, 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d. d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/16/02128/001-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. 3. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 31. 3. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 6. 2024