

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Rasagilin Glenmark 1 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 1 mg razagilínu (ako razagilíniumtartarát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele až takmer biele, okrúhle, ploché tablety s vyrazeným „771“ na jednej strane a „G“ na strane druhej, s priemerom približne 8 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Rasagilin Glenmark je indikovaný dospelým na liečbu idiopatickej Parkinsonovej choroby ako monoterapia (bez levodopy) alebo ako adjuvantná terapia (s levodopou) u pacientov s fluktuáciou na konci účinku dávky.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka razagilínu je 1 mg (jedna tableta Rasagilinu Glenmark) jedenkrát denne s levodopou alebo bez nej.

##### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

Podávanie razagilínu je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Je potrebné vyvarovať sa podávaniu razagilínu pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Na začiatku liečby razagilínom u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene je potrebná zvýšená opatrnosť. Pri progresii poruchy funkcie pečene z mierneho na stredne ťažký stupeň sa má terapia ukončiť (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú potrebné žiadne zvláštne opatrenia.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Rasagilínu Glenmark sa u detí a dospievajúcich nestanovila. V pediatrickej populácii nie je relevantné použitie Rasagilínu Glenmark na liečbu Parkinsonovej choroby.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Rasagilin Glenmark sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežná liečba s inými inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) (vrátane liekov a prírodných prípravkov, ktoré nie sú viazané na lekárske predpis, ako napr. ľubovník bodkovaný) alebo s petidínom (pozri časť 4.5). Po ukončení liečby razagilínom musí prejsť minimálne 14 dní predtým ako sa začne liečba inhibítormi MAO alebo petidínom.

Závažná porucha funkcie pečene.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Súbežné podávanie razagilínu s inými liekmi

Razagilín sa nemá podávať súbežne s fluoxetínom alebo fluvoxamínom (pozri časť 4.5). Po ukončení liečby fluoxetínom sa má počkať aspoň 5 týždňov pred začatím liečby razagilínom. Po ukončení liečby razagilínom sa má počkať aspoň 14 dní pred začatím liečby fluoxetínom alebo fluvoxamínom.

Súbežné užívanie razagilínu a dextrometorfánu alebo takých sympatomimetík, ktoré sú prítomné v nosových a perorálnych dekongestívach, ako aj v liekoch na nádchu, ktoré obsahujú efedrín alebo pseudoefedrín sa neodporúča sa (pozri časť 4.5).

### *Súbežné podávanie razagilínu a levodopy*

Vzhľadom k tomu, že razagilín zosilňuje účinky levodopy, nežiaduce účinky levodopy sa môžu zvýšiť a existujúca dyskinéza zhoršiť. Znížením dávky levodopy sa môžu tieto nežiaduce účinky zmierniť.

Pri súbežnom užívaní razagilínu a levodopy boli zaznamenané hypotenzívne účinky. Pacienti s Parkinsonovou chorobou sú obzvlášť vystavení nežiaducemu účinku hypotenzie kvôli pretrvávajúcim ťažkostiam pri chôdzi.

### Dopaminergné účinky

*Nadmerná ospalivosť počas dňa (excessive daytime sleepiness, EDS) a epizódy náhleho upadnutia do spánku (sudden sleep onset, SOS)*

Razagilín môže spôsobiť dennú únavu, somnolenciu a niekedy, najmä pri súbežnom užívaní s inými dopaminergnými liekmi, upadanie do spánku počas denných aktivít. Pacientov je potrebné o tomto jave informovať a odporučiť im, aby boli pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov počas liečby razagilínom

opatrní. Pacienti, u ktorých sa objavila somnolencia a/alebo epizóda náhleho upadnutia do spánku sa musia vyvarovať vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov (pozri časť 4.7).

#### *Poruchy kontroly impulzov (PKI)*

U pacientov liečených dopamínovými agonistami a/alebo pri inej dopamínergnej liečbe môže vzniknúť porucha kontroly impulzov. Podobné hlásenia týkajúce sa poruchy kontroly impulzov boli zaznamenané aj po uvedení razagilínu na trh. Pacienti sa majú pravidelne monitorovať kvôli rozvinutiu porúch kontroly impulzov. Pacientov a ich ošetrojúcich je potrebné upozorniť na prejavy v správaní pri poruchách kontroly impulzov, ktoré sa pozorovali u pacientov liečených razagilínom vrátane prípadov nutkania, obsesívnych myšlienok, patologického hráčstva, zvýšeného libida, hypersexuality, impulzívneho správania sa, chorobného utrácania alebo nakupovania.

#### Melanóm

Retrospektívna kohortová štúdia naznačila možné zvýšené riziko melanómu pri použití razagilínu, najmä u pacientov s dlhším trvaním expozície razagilínu a/alebo s vyššou kumulatívnou dávkou razagilínu. Akékoľvek podozrivé poškodenie kože by mal posúdiť odborník. Pacientom by sa preto malo odporučiť, ak sa zistia nové alebo meniace sa kožné lézie, aby vyhľadali lekársku pomoc.

#### Porucha funkcie pečene

Pri začatí liečby razagilínom je potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene. Je potrebné vyvarovať sa podávaniu razagilínu pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Liečba razagilínom sa má ukončiť v prípade, že sa porucha funkcie pečene zhorší z mierneho na stredne ťažký stupeň (pozri časť 5.2).

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Inhibítory MAO

Podávanie razagilínu spolu s inými inhibítormi MAO je kontraindikované (vrátane liekov a prírodných prípravkov, ktoré nie sú viazané na lekársky predpis, ako napr. ľubovník bodkovaný), pretože môže nastať riziko neselektívnej inhibície MAO, ktorá môže spôsobiť hypertenznú krízu (pozri časť 4.3).

#### Petidín

Závažné nežiaduce reakcie boli zaznamenané pri súbežnom podávaní petidínu a inhibítorov MAO vrátane iných selektívnych inhibítorov MAO-B. Súbežné podávanie razagilínu a petidínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### Sympatomimetiká

Pri súbežnom podávaní inhibítorov MAO a sympatomimetík boli zaznamenané liekové interakcie. Vzhľadom na inhibičnú aktivitu razagilínu voči MAO sa neodporúča súbežné používanie razagilínu a takých sympatomimetík aké sú prítomné v nosových a perorálnych dekonjestívach alebo liekov na nádchu, ktoré obsahujú efedrín alebo pseudoefedrín (pozri časť 4.4).

#### Dextrometorfán

Pri súbežnom podaní dextrometorfánu a neselektívnych inhibítorov MAO boli zaznamenané liekové

interakcie. Vzhľadom na inhibičnú aktivitu razagilínu voči MAO sa súbežné podávanie razagilínu a dextrometorfánu neodporúča (pozri časť 4.4).

#### SNRI/SSRI/tri- a tetracyklické antidepresíva

Vyvarujte sa súbežnému podávaniu razagilínu s fluoxetínom alebo fluvoxamínom (pozri časť 4.4).

Súbežné použitie razagilínu so selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/ selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) v klinických skúšaníach pozri v časti 4.8.

Pri súbežnom užívaní SSRI, SNRI, tricyklických alebo tetracyklických antidepresív spolu s inhibítormi MAO boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Vzhľadom na inhibičnú aktivitu razagilínu voči MAO sa antidepresíva majú podávať so zvýšenou opatrnosťou.

#### Látky ovplyvňujúce aktivitu CYP1A2

*In vitro* štúdie metabolizmu preukázali, že cytochróm P450 1A2 (CYP1A2) je hlavným enzýmom zodpovedným za metabolizmus razagilínu.

#### *Inhibitory CYP1A2*

Súbežné podávanie razagilínu s ciprofloxacínom (inhibítormi CYP1A2) zvýšilo AUC razagilínu o 83 %. Súbežné podávanie razagilínu s teofylínom (substrátom CYP1A2) neovplyvnilo farmakokinetiku ani jednej z látok. Vzhľadom na to, silné inhibitory CYP1A2 môžu zmeniť plazmatickú koncentráciu razagilínu a majú sa podávať s opatrnosťou.

#### *Induktory CYP1A2*

U fajčiacich pacientov existuje riziko zníženia plazmatickej koncentrácie razagilínu vzhľadom na indukciu metabolizujúceho enzýmu CYP1A2.

#### Ostatné izoenzýmy cytochrómu P450

*In vitro* štúdie preukázali, že razagilín v koncentrácii 1 µg/ml (čo zodpovedá hladine, ktorá je 160 násobok priemeru  $C_{max}$  ~ 5,9 – 8,5 ng/ml u pacientov s Parkinsonovou chorobou po viacnásobnom podaní 1 mg razagilínu) neinhiboval izoenzýmy cytochrómu P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP4A. Tieto výsledky dokazujú, že nie je pravdepodobné, aby razagilín v terapeutických koncentráciách klinicky významne interferoval so substrátmi týchto enzýmov (pozri časť 5.3).

#### Levodopa a iné lieky na Parkinsonovu chorobu

U pacientov dlhodobo liečených levodopou na Parkinsonovu chorobu po pridaní razagilínu ako doplnkovej liečby nemala liečba levodopou klinicky významný účinok na klírens razagilínu.

Súbežné podávanie razagilínu a entakapónu zvýšilo perorálny klírens razagilínu o 28 %.

#### Interakcie tyramín/razagilín

Výsledky piatich záťažových štúdií (u dobrovoľníkov a pacientov s Parkinsonovou chorobou) spolu s výsledkami domáceho monitorovania krvného tlaku po jedle (u 464 pacientov, ktorým bolo podávané 0,5 alebo 1 mg razagilínu denne alebo placebo ako adjuvantná terapia k levodope počas 6 mesiacov bez obmedzenia tyramínu) a fakt, že neboli zaznamenané žiadne interakcie medzi tyramínom a razagilínom v klinických štúdiách bez obmedzenia tyramínu dokazujú, že razagilín sa môže bezpečne používať bez dietetického obmedzenia tyramínu.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

O užívaní razagilínu tehotnými ženami nie sú k dispozícii žiadne údaje. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu razagilínu počas tehotenstva.

##### Dojčenie

Predklinické údaje preukázali, že razagilín inhibuje sekréciu prolaktínu a teda môže inhibovať laktáciu. Nie je známe, či sa razagilín vylučuje do ľudského materského mlieka. Pri podávaní razagilínu dojčiacim ženám je potrebná opatrnosť.

##### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku razagilínu na fertilitu u ľudí. Predklinické údaje naznačujú, že razagilín nemá žiadny účinok na fertilitu.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

U pacientov, u ktorých sa vyskytnú somnolencia/epizódy náhleho spánku, môže mať razagilín významný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti majú byť obozretní ohľadom ovládania nebezpečných strojov, vrátane vedenia vozidiel, až kým si nebudú dostatočne istí, že razagilín ich už nežiaduco neovplyvňuje.

Pacienti liečení razagilínom, u ktorých sa prejaví somnolencia a/alebo epizódy náhleho spánku, musia byť informovaní, aby nevedli vozidlá a nezapájali sa do činností, pri ktorých by narušená bdelosť mohla pre nich alebo pre iné osoby predstavovať riziko závažného zranenia alebo úmrtia (napr. obsluha strojov), a to dovtedy, kým nebudú mať dostatočné skúsenosti s razagilínom a inými dopaminergnými liekmi na to, aby posúdili, či nepriaznivo ovplyvňuje ich duševný a/alebo pohybový výkon alebo nie.

Ak sa kedykoľvek počas liečby vyskytne zvýšená somnolencia alebo nové epizódy zaspávania počas každodenných činností (napr. pri sledovaní televízie, cestovaní ako pasažieri v aute atď.), pacienti nesmú viesť vozidlá ani sa zapájať do potenciálne nebezpečných činností.

Pacienti nesmú počas liečby viesť vozidlá, obsluhovať stroje ani pracovať vo výškach, ak sa už u nich pred použitím razagilínu vyskytla somnolencia a/alebo bez varovania zaspali.

Pacienti majú byť upozornení na možné aditívne účinky sedatívnych liekov, alkoholu alebo iných látok tlmiacich centrálny nervový systém (napr. benzodiazepíny, antipsychotiká, antidepresíva) v kombinácii

s razagilínom alebo pri súbežnom užívaní liekov, ktoré zvyšujú plazmatické hladiny razagilínu (napr. ciprofloxacín) (pozri časť 4.4).

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách u pacientov s Parkinsonovou chorobou boli najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie: bolesť hlavy, depresia, vertigo a chrípka (influenza a rinitída) v monoterapii; dyskinéza, ortostatická hypotenzia, pád, bolesť brucha, nauzea a vracanie a sucho v ústach v prídavnej liečbe k levodope; muskuloskeletárna bolesť rovnako ako aj bolesť chrbta a krku a artralgia pri oboch liečebných režimoch. Tieto nežiaduce reakcie sa nespájajú so zvýšeným výskytom vysadenia liečby.

##### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie v tabuľkách 1 a 2 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu na základe nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

##### *Monoterapia*

Nižšie uvedený tabuľkový zoznam obsahuje nežiaduce reakcie, u ktorých bol v placebom kontrolovaných štúdiách zaznamenaný vyšší výskyt u pacientov, ktorým bol podávaný 1 mg razagilínu denne.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>		Chrípka		
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>		Kožný karcinóm		
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		Leukopénia		
<b>Poruchy imunitného systému</b>		Alergia		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			Znížená chuť do jedla	
<b>Psychické poruchy</b>		Depresia Halucinácie*		Poruchy kontroly impulzov*
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesť hlavy		Cerebrovaskulárne príhody	Serotonínový syndróm* Nadmerná ospalivosť počas dňa (EDS) a epizódy náhleho upadnutia do spánku (SOS)*
<b>Poruchy oka</b>		Konjunktivitída		

<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Vertigo		
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		<i>Angina pectoris</i>	Infarkt myokardu	
<b>Poruchy ciev</b>				Hypertenzia*
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		Rinitída		
<b>Poruchy gastrointesti-nálneho traktu</b>		Flatulencia		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		Dermatitída	Vazikulobulózny exantém	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		Muskuloskeletálna bolesť Bolesť krku Artritída		
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		Časté nutkanie na močenie		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		Horúčka Celkový pocit choroby		
*pozri časť popisu vybraných nežiaducich účinkov				

*Adjuvantná terapia*

Nižšie uvedený tabuľkový zoznam obsahuje nežiaduce reakcie, u ktorých bol v placebom kontrolovaných štúdiách zaznamenaný vyšší výskyt u pacientov, ktorým bol podávaný 1 mg razagilínu denne.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>			Kožný melanóm*	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		Znížená chuť do jedla		
<b>Psychické poruchy</b>		Halucinácie* Abnormálne sny	Zmätenosť	Poruchy kontroly impulzov*
<b>Poruchy nervového systému</b>	Dyskinéza	Dystónia Syndróm karpálneho tunela Porucha rovnováhy	Cerebrovaskulárne príhody	Serotonínový syndróm* Nadmerná ospalivosť počas dňa (EDS) a epizódy náhleho upadnutia do spánku (SOS)*

<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			<i>Angina pectoris</i>	
<b>Poruchy ciev</b>		Ortostatická hypotenzia*		Hypertenzia*
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		Bolesť brucha Zápcha Nauzea a vracanie Sucho v ústach		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		Vyrážka		
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*</b>		Artralgia Bolesť krku		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		Zníženie telesnej hmotnosti		
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>		Pád		
*pozri časť opis vybraných nežiaducich reakcií				

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Ortostatická hypotenzia*

V zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách bola hlásená ťažká ortostatická hypotenzia u jedného pacienta (0,3 %) v skupine s razagilínom (adjuvantné štúdium) a u žiadneho v skupine s placebom. Údaje z klinických skúšaní ďalej naznačujú, že ortostatická hypotenzia sa vyskytuje najčastejšie počas prvých dvoch mesiacov liečby razagilínom a postupom času má tendenciu klesať.

##### *Hypertenzia*

Razagilín selektívne inhibuje MAO-B a v indikovanej dávke (1 mg/deň) nie je spojený so zvýšenou citlivosťou na tyramín. V zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách (monoterapia a adjuvantná liečba) nebola hlásená ťažká hypertenzia u žiadneho pacienta v skupine s razagilínom. V postregistračnom období boli u pacientov užívajúcich razagilín hlásené prípady zvýšeného krvného tlaku vrátane zriedkavých závažných prípadov hypertenznej krízy spojenej s užitím neznámeho množstva na tyramín bohatých potravín. V postregistračnom období bol hlásený jeden prípad zvýšeného krvného tlaku u pacienta užívajúceho tetrahydrozolín hydrochlorid na vazokonstrikciu očných ciev popri užívaní razagilínu.

##### *Poruchy kontroly impulzov*

V monoterapeutickej placebom kontrolovanej štúdií bol hlásený jeden prípad hypersexuality. Počas expozície po uvedení lieku na trh boli s neznámou frekvenciou výskytu hlásené nasledujúce prípady: nutkanie, kompulzívne nakupovanie, dermatilómia, syndróm dopamínovej dysregulácie, porucha kontroly impulzov, impulzívne správanie, kleptománia, krádež, obsesívne myšlienky, obsesívno-kompulzívna porucha, stereotypnosť, hráčstvo, patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, psychosexuálna porucha, sexuálne nevhodné správanie. Polovica hlásených prípadov ICD bola hodnotená ako závažné. Len jednotlivé prípady hlásených prípadov sa v čase ich hlásenia nezotavili.



### *Nadmerná ospalivosť počas dňa (EDS) a epizódy náhleho upadnutia do spánku (SOS)*

U pacientov liečených dopamínovými agonistami a/alebo pri inej dopamínergickej liečbe sa môže vyskytnúť nadmerná ospalivosť počas dňa (hypersomnia, letargia, sedácia, záchvaty spánku, somnolencia, náhle upadnutie do spánku). Nadmerná ospalivosť počas dňa podobného charakteru bola hlásená po uvedení razagilínu na trh.

Hlásené boli prípady pacientov liečených razagilínom a inými dopaminergnými liekmi, ktorí zaspali počas každodenných činností. Aj keď mnohí z týchto pacientov hlásili somnolenciu počas liečby razagilínom spolu s inými dopaminergnými liekmi, niektorí nezaznamenali žiadne varovné signály, ako je nadmerná ospalosť, a boli presvedčení, že tesne pred touto príhodou boli duchaprítomní. Niektoré z týchto príhod boli hlásené viac ako 1 rok po začatí liečby.

### *Halucinácie*

Parkinsonova choroba je sprevádzaná halucináciami a zmätenosťou. Podľa skúseností po uvedení lieku na trh boli tieto príznaky pozorované aj u pacientov s Parkinsonovou chorobou, ktorí boli liečení razagilínom.

### *Serotonínový syndróm*

V klinických skúšaní razagilínu nebolo povolené súbežné používanie fluoxetínu alebo fluvoxamínu s razagilínom, avšak bolo povolené súbežné použitie razagilínu s nasledujúcimi antidepresívami v uvedených dávkach: amitriptylín  $\leq 50$  mg/denne, trazodón  $\leq 100$  mg/denne, citalopram  $\leq 20$  mg/denne, sertralín  $\leq 100$  mg/denne a paroxetín  $\leq 30$  mg/denne (pozri časť 4.5).

V období po uvedení lieku na trh boli zaznamenané prípady potenciálne život ohrozujúceho serotonínového syndrómu s pridruženou agitáciou, zmätenosťou, rigiditou, horúčkou a kľčovými záškľbmi svalov (myoklonom) u pacientov liečených antidepresívami, meperidínom, tramadolom, metadónom alebo propoxyfénom súbežne s razagilínom.

### *Malígnny melanóm*

Frekvencia výskytu kožného melanómu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách bola 2/380 (0,5 %) v skupine s 1 mg razagilínu ako adjuvantná liečba k liečbe levodopou v porovnaní s frekvenciou 1/388 (0,3 %) v skupine s placebom. Ďalšie prípady malígneho melanómu boli hlásené počas obdobia po uvedení lieku na trh. Tieto prípady boli vo všetkých správach považované za závažné.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

Hlásené symptómy z predávkovania razagilínom v rozsahu dávok od 3 mg do 100 mg zahŕňajú hypomániu, hypertenznú krízu a serotonínový syndróm.

Predávkovanie môže byť spojené s významnou inhibíciou MAO-A aj MAO-B. V štúdiu bola podaná

zdravým dobrovoľníkom jednorazová dávka 20 mg/deň a v 10-dňovej štúdií bolo podané zdravým dobrovoľníkom 10 mg/deň. Nežiaduce účinky boli mierneho až stredne ťažkého stupňa a neboli dôsledkom liečby razagilínom. V štúdií so zvyšovaním dávky u pacientov chronicky liečených levodopou, ktorým bol podávaný razagilín v dávke 10 mg/deň, boli zaznamenané kardiovaskulárne nežiaduce reakcie (vrátane hypertenzie a posturálnej hypotenzie), čo vyústilo do prerušenia terapie. Tieto symptómy sú podobné príznakom pozorovaným pri neselektívnych inhibítoroch MAO.

### Liečba

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania majú byť pacienti monitorovaní a má byť stanovená vhodná symptomatická a podporná terapia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsoniká, inhibítory monoaminoxidázy typu B  
ATC kód: N04BD02

### Mechanizmus účinku

Dokázalo sa, že razagilín je silný ireverzibilný selektívny inhibítor MAO-B, ktorý môže spôsobiť zvýšenie extracelulárnych hladín dopamínu v striate. Zvýšená hladina dopamínu a následné zvýšenie dopaminergnej aktivity pravdepodobne sprostredkováva priaznivé účinky razagilínu, ako sa ukázalo na modeloch dopaminergných motorických dysfunkcií.

1-aminoindan je aktívny hlavný metabolit a nie je inhibítorom MAO-B.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť razagilínu bola stanovená v troch štúdiách: ako monoterapeutická liečba v štúdií I a ako adjuvantná terapia k levodope v štúdiách II a III.

### *Monoterapia*

V štúdií I bolo 404 pacientov randomizovaných do skupín, ktorým bolo podané placebo (138 pacientov), 1 mg razagilínu denne (134 pacientov) alebo 2 mg razagilínu denne (132 pacientov) a boli liečení počas 26 týždňov, bez aktívneho komparátora.

V tejto štúdií bola hlavným kritériom účinnosti zmena oproti východiskovým hodnotám v celkovom skóre Unifikovanej hodnotiacej škály Parkinsonovej choroby (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS, časti I-III). Rozdiel medzi priemernou zmenou medzi začiatkom a koncom terapie, t.j. 26 týždňom (metódou LOCF, Last Observation Carried Forward) bol štatisticky významný (UDPRS, časti I-III: pre razagilín 1 mg v porovnaní s placebom -4,2; 95 % CI [-5,7; -2,7],  $p < 0,0001$ ; pre razagilín 2 mg v porovnaní s placebom -3,6; 95 % CI [-5,0; -2,1],  $p < 0,0001$ ; UDPRS Motor, časť II: pre razagilín 1 mg v porovnaní s placebom -2,7; 95 % CI [-3,87; -1,55],  $p < 0,0001$ ; pre razagilín 2 mg v porovnaní s placebom -1,68; 95 % CI [-2,85; -0,51],  $p = 0,0050$ ). Účinok bol zrejímavý, aj keď jeho rozsah bol mierny v tejto populácii pacientov s miernym ochorením. Pri hodnotení škálou PDQUALIF bol účinok na kvalitu života signifikantný a prínosný.

### *Adjuvantná terapia*

V randomizovanej štúdii II, bolo pacientom podané placebo (229 pacientov) alebo 1 mg razagilínu denne (231 pacientov), alebo inhibitor katechol-O-metyltransferázy (COMT), entakapón 200 mg spolu so stanovenými dávkami levodopy (LD)/ inhibítora dekarboxylázy (227 pacientov) a boli liečení počas 18 týždňov. V randomizovanej štúdii III bolo pacientom podané placebo (159 pacientov), 0,5 mg razagilínu denne (164 pacientov) alebo 1 mg razagilínu denne (149 pacientov) a boli liečení počas 26 týždňov.

V oboch štúdiách bola hlavným kritériom účinnosti zmena priemerného počtu hodín strávených v „OFF“ stave v priebehu dňa medzi začiatkom a ukončením terapie (stanovená z domácich „24-hodinových“ denníkov vedených 3 dni pred každou návštevou lekára).

V štúdii II, priemerný rozdiel v počte hodín času „OFF“ v porovnaní s placebom bol -0,78 h, 95 % CI [-1,18; -0,39],  $p=0,0001$ . Celkový priemerný denný pokles času „OFF“ bol podobný v skupine, ktorej bol podávaný entakapón (-0,80 h, 95 % CI [-1,20; -0,41],  $p<0,0001$ ) a v skupine, ktorej bol podávaný razagilín v dávke 1 mg. V štúdii III, priemerný rozdiel v porovnaní s placebom bol -0,94 h, 95 % CI [-1,36; -0,51],  $p<0,0001$ . Štatisticky významné zlepšenie v porovnaní s placebom sa preukázalo aj v skupine s dávkou 0,5 mg razagilínu, hoci rozsah zlepšenia bol menší. Význam týchto výsledkov pre dosiahnutie primárneho konečného ukazovateľa účinnosti bol potvrdený skupinou dodatočných štatistických modelov a bol dokázaný v troch skupinových analýzách (Intention-to-treat (ITT)), na protokol a na ukončené prípady).

Sekundárne kritériá účinnosti zahŕňali celkové zhodnotenie zlepšenia stavu vyšetrujúcim, škálou Denných Aktivít (Activities of Daily Living, ADL) v čase OFF a motorickou UPDRS v čase ON. Razagilín vykazoval štatisticky významný prínos v porovnaní s placebom.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Razagilín sa vstrebáva rýchlo a dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu ( $C_{max}$ ) za približne 0,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť jednorazovej dávky razagilínu je približne 36 %.

Jedlo nemá vplyv na  $t_{max}$  razagilínu, aj keď  $C_{max}$  a expozícia (AUC) boli znížené o približne 60 % a 20 % v tomto poradí, keď bol liek podaný s jedlom s vysokým obsahom tuku. Pretože AUC nie je výrazne ovplyvnené jedlom, razagilín sa môže podávať s jedlom ale aj bez jedla.

### Distribúcia

Priemerný objem distribúcie po podaní jednorazovej intravenózne dávky razagilínu je 243 l. Väzba na plazmatické proteíny po podaní jednorazovej perorálnej dávky razagilínu  $^{14}C$  je približne 60 až 70 %.

### Biotransformácia

Razagilín sa pred vylúčením skoro úplne biotransformuje v pečeni. Razagilín sa metabolizuje dvoma hlavnými cestami: N-dealkyláciou a/alebo hydroxyláciou so vznikom: laminoindanu, 3-hydroxy-N-propargyl-1 aminoindanu a 3-hydroxy-1-aminoindanu. *In vitro* experimenty dokazujú, že obe metabolické cesty razagilínu závisia od systému cytochrómu P 450, pričom najdôležitejšiu úlohu v metabolizme razagilínu zohráva izoenzým CYP1A2. Konjugácia razagilínu a jeho metabolitov je takisto dôležitá cesta

eliminácie so vznikom glukuronidov. Experimenty *ex vivo* a *in vitro* preukázali, že razagilín nie je ani inhibítor ani induktor väčšiny enzýmov CYP450 (pozri časť 4.5).

### Eliminácia

Perorálne podaný razagilín označený  $^{14}\text{C}$  sa eliminuje hlavne močom (62,6 %), sekundárne stolicou (21,8 %) a celková eliminácia predstavuje 84,4 % dávky v priebehu 38 dní. Menej ako 1% razagilínu sa vylúči močom v nezmenenej forme.

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika razagilínu u pacientov s Parkinsonovou chorobou je lineárna v rozmedzí dávky 0,5 – 2 mg. Polčas rozpadu je 0,6 – 2 hodiny.

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa AUC zvýšilo o 80 % a  $C_{\max}$  o 38 %. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa AUC zvýšilo o 568 % a  $C_{\max}$  o 83 % (pozri časť 4.4).

### Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické vlastnosti razagilínu u pacientov s miernou ( $\text{CL}_{\text{cr}}$  50 – 80 ml/min) a stredne ťažkou ( $\text{CL}_{\text{cr}}$  30 – 49 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli podobné ako u zdravých osôb.

### Starší pacienti

Vek má len malý vplyv na farmakokinetiku razagilínu u starších (> 65 rokov) (pozri časť 4.2).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe štandardných farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogenity, reprodukčnej a vývojovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Razagilín nepreukazoval genotoxický potenciál *in vivo* a vo viacerých *in vitro* systémoch používajúcich baktérie alebo hepatocyty. Pri metabolickej aktivácii razagilín indukoval nárast chromozomálnych aberácií pri koncentráciách s nadmernou cytotoxicitou, ktoré sú nedosiahnuteľné pri klinickom použití.

Pri systémovej expozícii u potkanov razagilín nebol karcinogénny pri 84 – 339-násobkoch očakávanej plazmatickej expozície u ľudí v dávke 1 mg/deň. U myši bol pozorovaný zvýšený výskyt kombinovaného bronchiálneho/alveolárneho adenómu a/alebo karcinómu pri systémovej expozícii pri 144 – 213-násobkoch očakávanej plazmatickej expozície u ľudí v dávke 1 mg/deň.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

celulóza, mikrokryštalická  
kyselina citrónová

kukurličný škrob, predželatinovaný  
oxid kremičitý, koloidný  
kyselina stearová  
mastenec

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

Blister: 18 mesiacov.

Fľaša: 15 mesiacov.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 2 mesiace.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek uchovávajújte pri teplote do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister:

PVC/Alu/OPA-Alu blistre balené v škatuľkách, ktoré obsahujú 7, 10, 28, 30, 60, 100 alebo 112 tabliet.

Fľaša:

Biela HDPE fľaša s detským bezpečnostným PP uzáverom alebo bez neho, s vreckom so silikagélom, ktorá obsahuje 30 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

27/0167/16-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. marca 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. februára 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2021