

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

RASAGILINE VIPHARM

1 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 1 mg razagilínu (*rasagilinum*) (čo zodpovedá 1,438 mg razagilínium-hemitartarátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele až takmer biele, okrúhle, ploché tablety so skosenými hranami s vyrytým "1" na jednej strane, s priemerom 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

RASAGILINE VIPHARM je indikovaný dospelým na liečbu idiopatickej Parkinsonovej choroby (Parkinson's disease, PD) 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 lieku RASAGILINE VIPHARM) jedenkrát denne užívaná 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 pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene je kontraindikované (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 razagilínom ukončiť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť razagilínu u detí a dospelých neboli stanovené. Použitie razagilínu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu Parkinsonovej choroby.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

RASAGILINE VIPHARM 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 napríklad ľubovník bodkovaný) alebo s petidínom (pozri časť 4.5). Po ukončení liečby razagilínom sa musí počkať minimálne 14 dní pred začatím liečby 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 päť týždňov pred začatím liečby razagilínom. Po ukončení liečby razagilínom sa má počkať aspoň 14 dní pred začatím liečby fluoxetínom alebo fluvoxamínom.

Neodporúča sa súbežné užívanie razagilínu a dextrometorfánu alebo takých sympatomimetík, ktoré sú prítomné v nosových a perorálnych dekongestívach, ako ani liekov na nádchu, ktoré obsahujú efedrín alebo pseudoefedrín (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie razagilínu a levodopy

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

Pri súbežnom užívaní razagilínu a levodopy boli zaznamenané hypotenzné účinky. Pacienti s Parkinsonovou chorobou sú obzvlášť citliví na výskyt nežiaducich účinkov hypotenzie kvôli pretrvávajúcim ťažkostiam pri chôdzi.

Dopamínergické účinky

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

Razagilín môže spôsobiť ospalivosť počas dňa, somnolenciu a niekedy, najmä ak sa užíva s inými dopamínergickými liekmi - zaspávanie počas každodenných činností. Pacientov je potrebné o tom informovať a odporučiť im, aby boli pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov počas liečby razagilínom opatrní. Pacienti, u ktorých sa vyskytne somnolencia a/alebo epizóda náhleho upadnutia do spánku nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje (pozri časť 4.7).

Poruchy kontroly impulzov (Impulse control disorders, ICD)

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

Melanóm

Výskyt prípadov melanómu počas programu klinického vývoja upriamil pozornosť na možné spojenie s razagilínom. Zozbierané údaje naznačujú, že Parkinsonova choroba, a nie žiaden konkrétny liek, je spojená so zvýšeným rizikom rakoviny kože (nie výlučne melanómu). Akékoľvek podozrivé poškodenie kože má prehodnotiť špecialista.

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

Razagilín je kontraindikovaný spolu s inými inhibítormi MAO (vrátane liekov a prírodných prípravkov, ktoré nie sú viazané na lekárske predpis, ako napríklad ľubovník bodkovaný), pretože nastáva 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

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

Dextrometorfán

Boli zaznamenané liekové interakcie pri súbežnom podaní dextrometorfánu a neselektívnych inhibítorov MAO. Vzhľadom na inhibičnú aktivitu razagilínu voči MAO sa súbežné podávanie razagilínu a dextrometorfánu neodporúča (pozri časť 4.4).

SNRI/SSRI/tricyklické a tetracyklické antidepresíva

Je potrebné vyvarovať sa súbežnému podávaniu razagilínu s fluoxetínom alebo fluvoxamínom (pozri časť 4.4).

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

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

Látky, ktoré ovplyvňujú aktivitu CYP1A2

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

Inhibítory 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 k tomu, že silné inhibítory CYP1A2 môžu zmeniť plazmatickú koncentráciu razagilínu, majú sa podávať s opatrnosťou.

Induktory CYP1A2

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

Ďalšie 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 signifikantne interferoval so substrátmi týchto enzýmov (pozri časť 5.3).

Levodopa a iné lieky na Parkinsonovu chorobu

U pacientov s Parkinsonovou chorobou liečených razagilínom ako adjuvantnou terapiou k chronickej liečbe levodopou nebol žiaden klinicky signifikantný účinok liečby levodopou na klírens razagilínu.

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

Interakcia tyramín/razagilín

Výsledky piatich záťažových štúdií s tyramínom (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/deň alebo placebo ako adjuvantná terapia k levodope počas šiestich mesiacov bez obmedzenia tyramínu) a fakt, že v klinických štúdiách bez obmedzenia tyramínu neboli zaznamenané žiadne interakcie medzi tyramínom a razagilínom dokazujú, že razagilín sa môže bezpečne používať bez dietetického obmedzenia tyramínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití razagilínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu razagilínu počas gravidity.

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 k dispozícii žiadne údaje o účinku razagilínu na fertilitu u ľudí. Predklinické údaje naznačujú, že razagilín nemá na fertilitu žiadny účinok.

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 upozornení, aby boli obozretní pri ovládaní 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 dopamínergickými liekmi na to, aby posúdili, či nepriaznivo ovplyvňuje ich duševný a/alebo pohybový výkon.

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 hlásenými nežiaducimi reakciami: bolesť hlavy, depresia, vertigo a chrípka (influenza a rinitída) pri monoterapii; dyskinéza, ortostatická hypotenzia, pád, bolesť brucha, nauzea a vracanie, a sucho v ústach pri adjuvantnej liečbe k levodope; muskuloskeletálna bolesť ako bolesť chrbta a krku, a artralgia pri oboch liečebných režimoch. Tieto nežiaduce reakcie neboli spojené so zvýšenou frekvenciou vysadenia liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie v tabuľke 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 ($\geq 1/10\ 000$) alebo 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/deň.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy		chrípka		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		rakovina kože		
Poruchy krvi a lymfatického systému		leukopénia		
Poruchy imunitného systému		alergia		
Poruchy metabolizmu a výživy			znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy		depresia, halucinácie*		poruchy kontroly impulzov*
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy		cerebrovaskulárna príhoda	sérotonínový syndróm*, nadmerná ospalivosť počas dňa (EDS) a epizódy náhleho upadnutia do spánku (SOS)*
Poruchy oka		konjunktivitída		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		angina pectoris	infarkt myokardu	
Poruchy ciev				hypertenzia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		rinitída		

Poruchy gastrointestinálneho traktu		flatulencia		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		dermatitída	vezikulobulózny exantém	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		muskuloskeletálna bolesť, bolesť krku, artritída		
Poruchy obličiek a močových ciest		nutkanie na močenie		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		horúčka, celkový pocit choroby		

*Pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

Adjuvantná terapia

Nižšie uvedený tabuľkový zoznam obsahuje nežiaduce reakcie, ktorých výskyt bol zaznamenaný vo vyššej miere v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov, ktorým bol podávaný 1 mg razagilínu/deň.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			kožný melanóm*	
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla		
Psychické poruchy		halucinácie*, abnormálne sny	zmätenosť	poruchy kontroly impulzov*
Poruchy nervového systému	dyskinéza	dystónia, syndróm karpálneho kanála, porucha rovnováhy	cerebrovaskulárna príhoda	sérotonínový syndróm*, nadmerná ospalivosť počas dňa (EDS) a epizódy náhleho upadnutia do spánku (SOS)*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			<i>angina pectoris</i>	
Poruchy ciev		ortostatická hypotenzia*		hypertenzia*

Poruchy gastrointestinálneho traktu		bolesť brucha, zápcha, nauzea a vracanie, sucho v ústach		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*		artralgia, bolesť krku		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zníženie telesnej hmotnosti		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		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 období po uvedení lieku na trh bol hlásený jeden prípad zvýšeného krvného tlaku u pacienta užívajúceho tetrahydrozolín-chlorid 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, dermatilómánia, 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 dopamínergickými liekmi, ktorí zaspali počas každodenných činností. Aj keď mnohí z týchto pacientov hlásili somnolenciu počas liečby razagilínom spolu s inými dopamínergickými liekmi, niektorí nezaznamenali žiadne varovné signály, ako je nadmerná ospalosť, a boli presvedčení, že tesne pred touto príhodou boli duchapřítomní. Niektoré z týchto príhod boli hlásené viac ako 1 rok po začatí liečby.

Halucinácie

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

Sérotonínový 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 ≤ 50 mg/denne, trazodón ≤ 100 mg/denne, citalopram ≤ 20 mg/denne, sertralín ≤ 100 mg/denne a paroxetín ≤ 30 mg/denne (pozri časť 4.5).

V období po uvedení lieku na trh boli zaznamenané prípady potenciálne život ohrozujúceho sérotonínového syndrómu s pridruženou agitáciou, zmätenosťou, rigiditou, horúčkou a 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

Symptómy

Symptómy hlásené z predávkovania razagilínom v rozsahu dávok od 3 mg do 100 mg zahŕňajú hypomániu, hypertenznú krízu a sérotonínový 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 štúdiu bolo podané zdravým dobrovoľníkom 10 mg/deň. Nežiaduce účinky boli mierneho až stredne ťažkého stupňa a neboli dôsledkom liečby razagilínom. V štúdiu 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 účinný ireverzibilný selektívny inhibítor MAO-B, ktorý môže spôsobiť zvýšenie extracelulárnych hladín dopamínu v striate. Zvýšená hladina dopamínu a následné zvýšenie dopamínergickej aktivity pravdepodobne sprostredkováva priaznivé účinky razagilínu, ako sa ukázalo na modeloch dopamínergickej 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 štúdiu I a ako adjuvantná terapia k levodope v štúdiách II a III.

Monoterapia

V randomizovanej štúdiu I bolo 404 pacientom podané placebo (138 pacientov), 1 mg razagilínu/deň (134 pacientov) alebo 2 mg razagilínu/deň (132 pacientov) a boli liečení počas 26 týždňov, bez aktívneho komparátora.

V tejto štúdiu 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 (UPDRS, 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], $p < 0,0001$; UPDRS 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 zrejмый, aj keď jeho rozsah bol mierny v tejto populácii pacientov s miernym ochorením. Pri hodnotení škálou PD-QUALIF bol účinok na kvalitu života významný a prínosný.

Adjuvantná terapia

V randomizovanej štúdiu II, bolo pacientom podané placebo (229 pacientov), alebo 1 mg razagilínu/deň (231 pacientov) alebo inhibítor katechol-O-metyltransferázy (catechol-O-methyl transferase, COMT), entakapón, 200 mg spolu so stanovenými dávkami levodopy (LD)/inhibítora dekarboxylázy (227 pacientov) a boli liečení počas 18 týždňov.

V randomizovanej štúdiu III bolo pacientom podané placebo (159 pacientov), 0,5 mg razagilínu/deň (164 pacientov) alebo 1 mg razagilínu/deň (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 štúdiu II, priemerný rozdiel v počte hodín strávených v „OFF“ stave 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 štúdiu 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 analýzach (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 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 ^{14}C razagilínu 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: 1-aminoindanu, 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. Pokusy *ex vivo* a *in vitro* ukazujú, že razagilín nie je inhibítorom ani induktorom hlavných enzýmov CYP450 (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Perorálne podaný ^{14}C razagilín 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 je u pacientov s Parkinsonovou chorobou 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 (CL_{cr} 50 – 80 ml/min) a stredne ťažkou (CL_{cr} 30 – 49 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli podobné ako u zdravých osôb.

Starší pacienti

Vek má u starších pacientov (> 65 rokov) malý vplyv na farmakokinetické vlastnosti razagilínu (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogenity, reprodukcie a vývinu 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

mikrokryštalická celulóza
kukuričný škrob, predželatínovaný
koloidný oxid kremičitý, bezvodý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blistre: 3 roky
Fľaše: 2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistre: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v originálnom blistri na ochranu pred svetlom.

Fľaše: Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v originálnej fľaši na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre: Aluminium/Aluminium blistrové balenia po 7, 10, 28, 30, 100 a 112 tabliet v OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blistroch.

Fľaše: 30 tabliet v bielych (HDPE) fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou *uzavretých* bielym plastovým uzáverom (LDPE), obsahujúcim (2 g) silikagélu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłow 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

27/0198/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. apríla 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. marca 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022