

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Rasagiline Egis 1 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 1 mg razagilínu (ako razagilínium-tartarát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele až sivobiele, okrúhle, ploché, tablety so skosenými okrajmi. Priemer tablety je približne 6,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Rasagiline Egis je indikovaný dospelým na liečbu idiopatickej Parkinsonovej choroby ako monoterapia (bez levodopy) alebo ako adjuvantná liečba (s levodopou) pacientom s fluktuáciou na konci účinku dávky.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka razagilínu je 1 mg (jedna tableta Rasagiline Egis) jedenkrát denne užívaná s levodopou alebo bez nej.

##### *Starší ľudia*

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

##### *Porucha funkcie pečene*

Razagilín je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Je potrebné sa vyvarovať podávaniu razagilínu pacientom so stredne závažnou 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 závažný stupeň sa má liečba 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 Rasagilínu Egis u detí a dospievajúcich neboli stanovené. Použitie Rasagilínu Egis sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu Parkinsonovej choroby.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Rasagilín Egis sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť 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 lekársky 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 5 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, môžu sa zvýšiť nežiaduce reakcie levodopy a existujúca dyskinéza sa môže zhoršiť. Znížením dávky levodopy sa môžu tieto nežiaduce reakcie zmierniť.

Pri súbežnom užívaní razagilínu a levodopy boli zaznamenané hypotenzívne účinky. Pacienti s Parkinsonovou chorobou sú vzhľadom na problémy s chôdzou obzvlášť citliví na výskyt nežiaducich reakcií hypotenzie.

### Dopaminergné 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 dopaminergnými 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 a obsluhovať stroje (pozri časť 4.7).

#### *Poruchy kontroly impulzov (impulse control disorders, ICD)*

U pacientov liečených dopamínovými agonistami a/alebo pri inej dopaminergnej liečbe môže vzniknúť ICD. Podobné hlásenia týkajúce sa poruchy kontroly impulzov boli zaznamenané po uvedení razagilínu na trh. Pacienti majú byť pravidelne monitorovaní kvôli rozvinutiu porúch kontroly impulzov. Pacientov a ich opatrovateľov 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, chorobného utrácania alebo nakupovania.

#### Melanóm

Retrospektívna kohortová štúdia naznačila pri používaní razagilínu možné zvýšené riziko výskytu melanómu, hlavne u pacientov s dlhším trvaním expozície rasagilínu a/alebo pri vyššej kumulatívnej dávke razagilínu. Akékoľvek podozrivé poškodenie kože má prehodnotiť špecialista. Pacientov preto treba poučiť, aby v prípade, že sa objaví nová kožná lézia alebo zmena kožnej lézie, vyhľadali lekára.

#### 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 závažný stupeň (pozri časť 5.2).

#### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **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

Vážne 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 (SSRI)/selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) v klinickom skúšaní pozri v časti 4.8.

Závažné nežiaduce reakcie boli hlásené pri súbežnom užívaní SSRI, SNRI, tricyklických a 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.

#### *Inhibitory CYP1A2*

Podávanie razagilínu s ciprofloxacínom (inhibitorom CYP1A2) zvýšilo AUC razagilínu o 83 %. Podávanie razagilínu s teofylínom (substrátom CYP1A2) neovplyvnilo farmakokinetiku ani jednej z látok. Vzhľadom na to, účinné inhibitory CYP1A2 môžu zmeniť plazmatickú koncentráciu razagilínu a 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  $C_{max} \sim 5,9 - 8,5$  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 efekt liečby levodopou na klírens razagilínu.

Súbežné podávanie razagilínu a entakapónu zvýšilo klírens perorálne podávaného razagilínu o 28 %.

### Interakcia 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 liečba k levodope počas 6 mesiacov bez obmedzenia tyramínu) a fakt, že 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 naznačujú, že razagilín inhibuje sekréciu prolaktínu a teda môže inhibovať laktáciu. Nie je známe, či sa razagilín vylučuje do materského mlieka. Pri podávaní 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 žiaden účinok.

#### 4.7 Ovlivnenie 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 dopaminergnými 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 atralgia 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 ( $\geq 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

##### *Monoterapia*

Nižšie uvedený tabuľkový zoznam obsahuje nežiaduce reakcie, pri 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>		rakovina kože		
<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		cerebrovaskulárna príhoda	sérotonínový 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>		angina pectoris	infarkt myokardu	
<b>Poruchy ciev</b>				hypertenzia*
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		rinitída		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		flatulencia		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		dermatitída	vezikulobulózny exantém	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		muskuloskeletálna bolesť, bolesť krku, artritída		
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		nutkanie na močenie		

<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		horúčka, celkový pocit choroby		
*Pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“				

#### Adjuvantná liečba

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 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 kanála, porucha rovnováhy	cerebrovaskulárna príhoda	sérotonínový syndróm*, nadmerná ospalivosť počas dňa (EDS) a epizódy náhleho upadnutia do spánku (SOS)
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			angina pectoris	
<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 štúdie) 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. 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 krčovými 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**

### 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 štúdií bola podaná zdravým dobrovoľníkom jednorazová dávka 20 mg/deň a v 10-dňovej štúdií bolo podané zdravým dobrovoľníkom 10 mg/deň. Nežiaduce reakcie boli mierne 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 príznaky 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 liečba.

## **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 dopaminergnej aktivity pravdepodobne sprostredkováva priaznivé účinky razagilínu, ako sa ukázalo na modeloch dopaminergných motorických dysfunkcií.

1-aminoindán 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 liečba k levodope v štúdiách II a III.

### *Monoterapia:*

V randomizovanej štúdii I bolo 404 pacientom 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 štúdii 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 zrejmy, aj keď jeho rozsah bol mierny v tejto populácii pacientov s miernym ochorením. Pri hodnotení škálou PD-QUALIF bol účinok na kvalitu života štatisticky významný a prínosný.

### *Adjuvantná liečba:*

V randomizovanej štúdii II, bolo pacientom podané placebo (229 pacientov), alebo 1 mg razagilínu denne (231 pacientov) alebo inhibítor 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 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-aminoindánu, 3-hydroxy-N-

propargyl-1-aminoindánu a 3-hydroxy-1-aminoindánu. *In vitro* experimenty dokazujú, že obe metabolické cesty razagilínu závisia od systému cytochrómu P450, 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 <sup>14</sup>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<sub>max</sub> o 38 %. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa AUC zvýšilo o 568 % a C<sub>max</sub> o 83 % (pozri časť 4.4).

#### Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické vlastnosti razagilínu u pacientov s miernou (CL<sub>cr</sub> 50 – 80 ml/min) a stredne závažnou (CL<sub>cr</sub> 30 – 49 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli podobné ako u zdravých osôb.

#### Starší ľudia

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

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe konvenčných farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, toxicity pre reprodukciu a vývin 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 myší 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 kukuričný škrob  
Mastenec  
Stearyl-fumarát sodný

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

OPA/Al/PVC-Al blistre alebo priehľadné PVC/PE/PVdC-Al blistre.  
Balenia po 7, 10, 28, 30, 60, 84, 98, 100 alebo 112 tabliet.

HDPE obal na tablety s PP detským bezpečnostným uzáverom so závitom obsahujúcim vysušovadlo (silikagél).

Balenia po 30 alebo 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

27/0484/15-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 11. decembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2021