

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

SAGILIA 1 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele až takmer biele, okrúhle, ploché tablety so skosenými hranami (6,5 mm).

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek SAGILIA 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 lieku SAGILIA jeden raz denne užívaná s levodopou alebo bez nej.

##### *Starší pacienti*

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

##### *Pediatrická populácia*

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

##### *Porucha funkcie pečene*

Razagilín je kontraindikovaný 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 časť 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

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

## **Spôsob podávania**

Perorálne použitie.

SAGILIA 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.

Ťažký stupeň poruchy 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 a fluvoxamínom.

Neodporúča sa súbežné podávanie razagilínu a dextrometorfánu alebo takých sympatomimetík, ktoré sú prítomné v nosových a orálnych 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 už existujúca dyskinéza sa môže zhoršiť. Znížením dávky levodopy sa môžu tieto nežiaduce reakcie zmierniť.

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

#### 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 a 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, chorobného utrácania alebo nakupovania.

### Melanóm

Retrospektívna kohortná štúdia naznačila pri používaní razagilínu možné zvýšené riziko výskytu melanómu, hlavne v pacientov s dlhším trvaním expozície razagilínu 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 ťažkou 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 lekársky 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 serotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu (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 (inhibítorom CYP1A2) zvýšilo AUC razagilínu o 83 %. Súbežné podávanie razagilínu s teofylínom (substrátom CYP1A2) neovplyvnilo farmakokinetiku ani jednej z látok. Vzhľadom na to, silné inhibítory 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 významný účinok liečby levodopou 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 v klinických štúdiách uskutočnených 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 naznačujú, že razagilín inhibuje sekréciu prolaktínu, a teda môže inhibovať laktáciu. Nie je známe, či sa razagilín vylučuje do ľudského 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 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 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 dohody: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), 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.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy		chrípka		

<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>		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	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 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>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
<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 terapia

Nižšie uvedený 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 maligne 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	serotonínový 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>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
<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 tetrahydrozolínium-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 dopaminergickými 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 kŕčovými záškľbmi svalov (myoklóniou) u pacientov liečených antidepresívami, meperidínom, tramadolom, metadónom alebo propoxyfénom súbežne s razagilínom.

#### *Malígný 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 hláseniach 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

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 štúdiu bolo podané zdravým dobrovoľníkom 10 mg/deň. Nežiaduce účinky boli mierneho až stredne ťažkého stupňa a nesúviseli s liečbou 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 dopaminergickej aktivity pravdepodobne sprostredkováva priaznivé účinky razagilínu, ako sa ukázalo na modeloch dopaminergických motorických dysfunkcií.

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

#### Klinické 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 denne (134 pacientov) alebo 2 mg razagilínu denne (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 (UDPRS, časti I-III: pre razagilín 1 mg v porovnaní s placebom -4,2; 95 % SI [-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 zrejmý, 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 štúdiu 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 štúdiu 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 štúdiu II bol priemerný rozdiel v počte hodín času „OFF“ v porovnaní s placebom -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 bol priemerný rozdiel v porovnaní s placebom -0,94 h, 95 % SI [-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, skóre subškály 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 expozičia (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 ovplyvnená 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: 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. 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.

### Charakteristika podľa ochorení pacientov

#### *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<sub>cr</sub> 50 – 80 ml/min) a stredne ťažkou (CL<sub>cr</sub> 30 – 49 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli podobné ako u zdravých osôb.

#### Staršie osoby

Vek má u starších osôb (> 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

predželatinovaný 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**

Al/Al blister, priehľadný PVC/PE/PVdC/Al blister

Veľkosť balenia: škatuľky po 7, 10, 28, 30, 60, a 100 tabliet

HDPE fľaša s PP detským bezpečnostným uzáverom obsahujúcim pohlcovač vlhkosti (silikagél)

Veľkosť balenia: 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**

MEDOCHEMIE Ltd.

1-10 Constantinoupoleos Street

3011 Limassol

Cyprus

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

27/0494/15-S

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

Dátum prvej registrácie: 20. januára 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríla 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2021