

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rasagiline Sandoz 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 takmer biele okrúhle ploché tablety so skosenými okrajmi (6,5 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rasagiline Sandoz 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 Sandoz) jedenkrát denne užívaná s levodopou alebo bez nej.

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná 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 miernej na stredne závažnú sa má liečba 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 Rasagilinu Sandoz u detí a dospievajúcich neboli stanovené. Použitie Rasagilinu Sandoz sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu Parkinsonovej choroby.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Rasagiline Sandoz 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 (IMAO) (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 a fluvoxamínom.

Neodporúča sa súbežné podávanie 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 s levodopou boli zaznamenané hypotenzné účinky. Pacienti s Parkinsonovou chorobou sú vzhľadom na problémy s chôdzou obzvlášť citliví na výskyt nežiaducich reakcií hypotenzie.

Sérotonínový syndróm

Súbežné podávanie sérotonergných liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva a liekov s obsahom buprenorfinu môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť 4.5).

Ak je súbežná liečba liekmi s obsahom buprenorfinu klinicky opodstatnená, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky. Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne symptómy.

Dopaminergné účinky

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

Razagilín môže spôsobiť ospanlivosť 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 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 závažnou poruchou funkcie pečene. Liečba razagilínom sa má ukončiť v prípade, že sa porucha funkcie pečene zhorší z miernej na stredne závažnú (pozri časť 5.2).

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 lekársky 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 (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/tetracyklických antidepresív spolu s inhibítormi MAO. Vzhľadom na inhibičnú aktivitu razagilínu voči MAO sa antidepresíva majú podávať so zvýšenou opatrnosťou.

Lieky s obsahom buprenorfinu

Razagilín sa má používať s opatrnosťou pri súbežnom podávaní s liekmi s obsahom buprenorfinu, pretože existuje zvýšené riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri časť 4.4).

Látky, ktoré ovplyvňujú aktivitu CYP1A2

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

Inhibítory CYP1A2

Podávanie razagilínu s ciprofloxacínom (inhibítorom CYP1A2) zvýšilo AUC razagilínu o 83 %. Podávanie razagilínu s teofylínom (substrátom CYP1A2) neovplyvnilo farmakokinetiku ani jednej z látok. Vzhľadom na to, účinné 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} ~ 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 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 Ovpłyvnenie 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 neviedli 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 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, ktorých výskyt bol v placebom kontrolovaných štúdiách zaznamenaný vo vyššej miere u pacientov, ktorým bol podávaný 1 mg razagilínu denne.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy		chrípka		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných		rakovina kože		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
novotvarov (cysty a polypy)				
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 ospalosť 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, malátnosť		

* 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 denne.

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*, nezvyčajné 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			angina pectoris	
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 závažná 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 závažná hypertenzia u žiadneho pacienta v skupine s razagilínom. Po uvedení razagilínu na trh 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. Po uvedení razagilínu na trh 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 štúdii bol hlásený jeden prípad hypersexuality. Počas expozície po uvedení lieku na trh boli s neznámou frekvenciou výskytu hlásené nasledujúce prípady: nutkanie, kompulzívne nakupovanie, dermatilománia, 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 dopamínovými liekmi, ktorí zaspali počas každodenných činností. Aj keď mnohí z týchto pacientov hlásili somnolenciu počas liečby razagilínom spolu s inými dopamínovými 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.

Sérotonínový syndróm

V klinických skúšaniach 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, sertralin ≤ 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 kŕčovými záškľbmí 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 štúdii bola podaná zdravým dobrovoľníkom jednorazová dávka 20 mg/deň a v 10-dňovej štúdii bolo podané zdravým dobrovoľníkom 10 mg/deň. Nežiaduce reakcie boli mierne až stredne závažné a neboli dôsledkom liečby razagilínom. V štúdii 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 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 štúdii I a ako adjuvantná terapia 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 % IS [-5,7; -2,7], $p < 0,0001$; pre razagilín 2 mg v porovnaní s placebom -3,6; 95 % IS [-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 % IS [-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 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 % IS [-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 % IS [-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 % IS [-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} bola znížená o približne 60 % a expozícia (AUC) o približne 20 %, 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 závažnou 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 závažnou (CL_{Cr} 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
predželatínovaný kukuričný škrob
mastenec
stearyl fumaran 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 blistre, číry PVC/PE/PVdC-Al blister

Veľkosti balenia: 10, 28, 30, 98, 100, 112 tabliet

HDPE fľaša s PP detským bezpečnostným uzáverom so závitom obsahujúcim vysúšadlo (silikagél).

Veľkosti balenia: 30, 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57

1000 Ljubljana

Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. číslo: 27/0471/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. novembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. marca 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024