**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. NÁZOV LIEKU**

Rasagiline Stada

1 mg tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá tableta obsahuje 1 mg razagilínu (ako tartrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Tableta.

Biele okrúhle obojstranne ploché tablety s priemerom 6 mm.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

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

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

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

*Starší ľudia*

U starších pacientov 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 vyhnúť sa podávaniu razagilínu pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Na začiatku liečby razagilínom u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene je potrebná 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 dospievajúcich neboli stanovené. Použitie razagilínu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu Parkinsonovej choroby.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Rasagiline Stada možno 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 inými inhibítormi monoaminooxidázy (IMAO) (vrátane liekov a prírodných prípravkov, ktoré nie sú viazané na lekársky predpis, ako napr. 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.
* Ťažká porucha funkcie pečene.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Súbežné užívanie razagilínu s inými liekmi

Razagilín sa nemá užívať 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, 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.

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 alebo 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 dopaminergnej liečbe sa môžu vyskytnúť ICD. Podobné hlásenia týkajúce sa ICD boli zaznamenané aj po uvedení razagilínu na trh. Pacienti majú byť pravidelne monitorovaní pre výskyt poruchy kontroly impulzov. Pacientov a ich ošetrovateľov je potrebné upozorniť na prejavy v správaní pri poruchách kontroly impulzov, ktoré boli pozorované u pacientov liečených razagilínom, vrátane prípadov nutkania, obsedantných myšlienok, patologického hráčstva, zvýšeného libida, hypersexuality, impulzívneho správania sa a kompulzívneho míňania 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 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).

Pomocná látka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 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 môže nastať riziko neselektívnej inhibície MAO, ktorá môže spôsobiť hypertenznú krízu (pozri časť 4.3).

Petidín

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

Sympatomimetiká

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).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu razagilínu s fluoxetínom alebo fluvoxamínom (pozri

časť 4.4).

SNRI/SSRI/tricyklické a tetracyklické antidepresíva

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

*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, 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 Cmax ~ 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 %.

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 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 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 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 nežiaduco neovplyvňuje.

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

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

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

Pacienti majú byť upozornení na možné aditívne účinky sedatívnych liekov, alkoholu alebo iných látok tlmiacich centrálny nervový systém (napr. benzodiazepíny, antipsychotiká, antidepresíva) v kombinácii s razagilínom alebo pri súbežnom užívaní liekov, ktoré zvyšujú plazmatické hladiny razagilínu (napr. ciprofloxacín) (pozri časť 4.4).

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách u pacientov s Parkinsonovou chorobou boli najčastejšie 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 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu na základe nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až <1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 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 |  |  |
| **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  ospanlivosť 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**  **Gastrointestinálne-**  **ho 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

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  ospanlivosť  počas dňa (EDS)  a epizódy  náhleho  upadnutia do spánku (SOS)\* |
| **Poruchy srdca a**  **srdcovej činnosti** |  |  | *Angina pectoris* |  |
| **Poruchy ciev** |  | Ortostatická  hypotenzia\* |  | Hypertenzia\* |
| **Poruchy**  **gastrointestinálne**  **ho 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 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 rasagilín 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 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 ospanlivosť počas dňa (EDS) a epizódy náhleho upadnutia do spánku (SOS)*

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

Hlásené boli prípady pacientov liečených rasagilínom 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 príznakmi ako halucinácie a zmätenosť. 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 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, 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 serotonínového syndrómu s pridruženou agitáciou, zmätenosťou, rigiditou, horúčkou a kŕčovými zášklbmi svalov (myoklonom) u pacientov liečených antidepresívami, meperidínom, tramadolom, metadónom alebo propoxyfénom súbežne s razagilínom.

*Malígny 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Symptómy

Hlásené symptómy po predávkovaní 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 mierneho až stredne ťažkého stupňa 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 viedlo k prerušeniu 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 monoaminooxidázy 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 inhíbitorom 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 podávané 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 (UPDRS, 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; UPDRS Motor, časť II: pre razagilín 1 mg v porovnaní s placebom –2,7; 95 % IS [-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. Účinok na kvalitu života bol signifikantný a prínosný (pri hodnotení škálou PD- QUALIF).

*Adjuvantná terapia*

V randomizovanej štúdii II, bolo pacientom podávané 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 podávané 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 v „OFF“ stave 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 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 rýchlo vstrebáva a dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu (Cmax) za približne 0,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť jednorazovej dávky razagilínu je okolo 36 %.

Jedlo nemá vplyv na Tmax razagilínu, aj keď Cmax 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 intravenóznej dávky razagilínu je 243 l. Väzba na plazmatické proteíny po podaní jednorazovej perorálnej dávky 14C značeného 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-1aminoindanu 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 14C značený 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 Cmax o 38 %. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa AUC zvýšilo o 568 % a Cmax o 83 % (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické vlastnosti razagilínu u pacientov s miernou (CLcr 50-80 ml/min) a stredne ťažkou (CLcr 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 aberácii 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

oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

karboxymetylškrob A, sodná soľ

povidón K30

kyselina fosforečná

kyselina stearová

**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**

Blistre: OPA-ALU-PVC-ALU blistre balenia po 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140, 168 alebo 180 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

27/0125/16-S

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

Dátum prvej registrácie: 18. marca 2016

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2020