

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Razagilin Belupo 1 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 1 mg razagilina (što odgovara 1,438 mg razagilin hemitartarata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do bjelkaste, okrugle, ravne tablete ukošenih rubova s ugraviranom oznakom „1“ na jednoj strani, promjera 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Razagilin Belupo je indiciran u odraslih za liječenje idiopatske Parkinsonove bolesti kao monoterapija (bez levodope) ili kao dodatna terapija (s levodopom) u bolesnika s fluktuacijama prilikom isteka doze.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza razagilina je 1 mg (jedna tableta lijeka Razagilin Belupo) jednom dnevno koja se uzima s levodopom ili bez nje.

Stariji

Nije potrebna promjena doze kod starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Primjena razagilina je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3). Primjenu razagilina u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre nužno je izbjegavati. Pri početku liječenja razagilinom u bolesnika s blagim oštećenjem jetre nužan je oprez. U slučajevima bolesnikove progresije od blagog do umjerenog oštećenja jetre, razagilin je potrebno ukinuti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Nisu potrebne posebne mjere opreza u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Razagilin Belupo u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene lijeka Razagilin Belupo u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju Parkinsonove bolesti.

H A L M E D
09 - 11 - 2022
ODOBRENO

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Razagilin Belupo se može uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobno liječenje drugim inhibitorima monoamino oksidaze (MAO) (uključujući lijekove bez recepta i prirodne preparate npr. gospinu travu) ili petidinom (vidjeti dio 4.5). Mora proći najmanje 14 dana između prestanka primjene razagilina i početka liječenja MAO inhibitorima ili petidinom.

Teško oštećenje jetre.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Istodobna primjena razagilina s drugim lijekovima

Istodobnu primjenu razagilina i fluoksetina ili fluvoksamina potrebno je izbjegavati (vidjeti dio 4.5). Mora proći najmanje 5 tjedana između prestanka primjene fluoksetina i početka liječenja razagilinom. Mora proći najmanje 14 dana između prestanka primjene razagilina i početka liječenja fluoksetinom ili fluvoksaminom.

Ne preporučuje se istodobna primjena razagilina i dekstrometorfana ili simpatomimetika poput onih sadržanih u nazalnim i oralnim dekonjestivima ili lijekova za prehladu koji sadrže efedrin ili pseudoefedrin (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena razagilina i levodope

Budući da razagilin pojačava učinke levodope, nuspojave levodope mogu se povećati i već postojeća diskinezija pogoršati. Sniženje doze levodope može ublažiti ovu nuspojavu.

Bilo je prijava hipotenzivnih učinaka kada je razagilin uziman istodobno s levodopom. Bolesnici s Parkinsonovom bolešću su posebno osjetljivi na nuspojave hipotenzije zbog postojećih problema s hodanjem.

Dopaminergični učinci

Prekomjerna dnevna pospanost i epizode iznenadnog nastupa sna

Razagilin može uzrokovati dnevnu omamljenost, somnolenciju te povremeno, posebice ako se primjenjuje s drugim dopaminergičkim lijekovima, padanje u san tijekom dnevnih aktivnosti.

Bolesnike treba obavijestiti o tome i savjetovati ih da budu oprezni dok upravljaju vozilima ili rade sa strojevima tijekom terapije razagilinom. Bolesnici koji su osjetili somnolenciju i/ili epizodu iznenadnog nastupa sna moraju se suzdržati od upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.7).

Poremećaji kontrole impulsa

Poremećaji kontrole impulsa mogu se pojaviti u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili dopaminergičkim lijekovima. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zaprimljene su slične prijave poremećaja kontrole impulsa s razagilinom. Bolesnike se mora redovito nadzirati za razvoj poremećaja kontrole impulsa. Bolesnici i skrbnici moraju biti upoznati s bihevioralnim simptomima poremećaja kontrole impulsa koji su bili primijećeni kod bolesnika liječenih razagilinom, uključujući slučajeve kompulzija, opsesivnih misli, patološkog kockanja, povećanog libida, hiperseksualnosti, impulzivnog ponašanja i kompulzivnog trošenja ili kupovanja.

Melanom

Retrospektivno kohortno ispitivanje ukazalo je na mogućnost povećanog rizika od melanoma kod primjene razagilina, osobito u bolesnika koji su dulje bili izloženi razagilinu i/ili primili višu kumulativnu dozu razagilina. Svako sumnjivo oštećenje kože mora se pregledati kod specijalista. Bolesnicima je stoga potrebno savjetovati da odu na liječnički pregled ako opaze novu kožnu leziju ili promjenu postojeće.

Oštećenje jetre

Oprez je nužan na početku liječenja razagilinom u bolesnika s blagim oštećenjem jetre. Primjenu razagilina je nužno izbjegavati u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre. U slučajevima bolesnikove progresije od blagog do umjerenog oštećenja jetre razagilin je potrebno ukinuti (vidjeti dio 5.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

MAO inhibitori

Razagilin je kontraindiciran zajedno s drugim MAO inhibitorima (uključujući lijekove i prirodne preparate bez recepta npr. gospinu travu) jer je moguć rizik od neselektivne MAO inhibicije, koja može dovesti do hipertenzivnih kriza (vidjeti dio 4.3).

Petidin

Prijavljene su ozbiljne nuspojave pri istodobnoj primjeni petidina i MAO inhibitora, uključujući i drugi selektivni MAO-B inhibitor. Istodobna primjena razagilina i petidina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Simpatomimetici

Kod MAO inhibitora su prijavljene interakcije lijekova pri istodobnoj primjeni simpatomimetskih lijekova. Stoga se, s obzirom na MAO inhibitornu aktivnost razagilina, ne preporučuje istodobna primjena razagilina i simpatomimetika poput onih sadržanih u nazalnim i oralnim dekongestivima ili lijekovima za prehladu koji sadrže efedrin ili pseudoefedrin (vidjeti dio 4.4).

Dekstrometorfan

Prijavljene su interakcije lijekova pri istodobnoj primjeni dekstrometorfana i neselektivnih MAO inhibitora. Stoga se, s obzirom na MAO inhibitornu aktivnost razagilina, ne preporučuje istodobna primjena razagilina i dekstrometorfana (vidjeti dio 4.4).

SNRI/SSRI/triciklički i tetraciklički antidepresivi

Nužno je izbjegavati istodobnu primjenu razagilina i fluoksetina ili fluvoksamina (vidjeti dio 4.4).

Za istodobnu primjenu razagilina sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors* - SSRI)/selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* - SNRI) u kliničkim ispitivanjima, vidjeti dio 4.8.

Prijavljene su ozbiljne nuspojave kod istodobne primjene SSRI-a, SNRI-a, tricikličkih/tetracikličkih antidepresiva i MAO inhibitora. Stoga se, s obzirom na MAO inhibitornu aktivnost razagilina, antidepresivi moraju primjenjivati s oprezom.

Lijekovi koji utječu na aktivnost CYP1A2

Ispitivanja metabolizma *in vitro* su uputila na to da je citokrom P450 1A2 (CYP1A2) glavni enzim odgovoran za metabolizam razagilina.

Inhibitori CYP1A2

Istodobna primjena razagilina i ciprofloksacina (inhibitora CYP1A2) je povećala AUC razagilina za 83%. Istodobna primjena razagilina i teofilina (supstrata CYP1A2) nije utjecala na farmakokinetiku nijednog od dvaju navedenih lijekova. Prema tome, potentni CYP1A2 inhibitori mogu promijeniti razine razagilina u plazmi i moraju se primjenjivati s oprezom.

Induktori CYP1A2

Kod bolesnika koji su pušači postoji rizik od smanjenja razina razagilina u plazmi zbog indukcije metabolizirajućeg enzima CYP1A2.

Drugi izoenzimi citokroma P450

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da razagilin u koncentraciji od 1 µg/ml (istovjetno razini koja je 160 puta veća od prosječne C_{max} ~ 5,9-8,5 ng/ml u bolesnika s Parkinsonovom bolešću nakon višekratnog doziranja 1 mg razagilina) nije inhibirao izoenzime citokroma P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP4A. Ovi rezultati indiciraju da nije vjerojatno da terapijske koncentracije razagilina prouzrokuju bilo kakvu klinički značajnu interferenciju sa supstratima ovih enzima (vidjeti dio 5.3).

Levodopa i drugi lijekovi za Parkinsonovu bolest

U bolesnika s Parkinsonovom bolešću koji primaju kroničnu terapiju levodopom i razagilin kao dodatnu terapiju nije bilo klinički značajnog učinka liječenja levodopom na klirens razagilina.

Istodobna primjena razagilina i entakapona povećava oralni klirens razagilina za 28%.

Tiramin/razagilin interakcija

Rezultati iz pet ispitivanja izloženosti tiraminu (u dobrovoljaca i bolesnika s Parkinsonovom bolešću), zajedno s rezultatima kućnog nadziranja krvnog tlaka nakon obroka (464 bolesnika liječenih s 0,5 ili 1 mg/dan razagilina ili placebo kao dodatnom terapijom levodopi kroz šest mjeseci bez restrikcija tiramina) i činjenicom da nije bilo prijava tiramin/razagilin interakcija u kliničkim ispitivanjima provedenim bez restrikcije tiramina, upućuju na to da se Razagilin Belupo može primjenjivati sigurno bez dijetalnih restrikcija tiramina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni razagilina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu razagilina tijekom trudnoće.

Dojenje

Neklinički podaci pokazuju da razagilin inhibira sekreciju prolaktina i prema tome, može inhibirati laktaciju. Nije poznato izlučuje li se razagilin u majčino mlijeko. Nužan je oprez kod primjene razagilina u dojlja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku razagilina na plodnost. Neklinički podaci pokazuju da razagilin ne utječe na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U bolesnika koji osjete somnolenciju/epizode iznenadnog nastupa sna, razagilin može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnici trebaju biti oprezni pri upravljanju opasnim strojevima, uključujući motorna vozila, dok nisu dovoljno sigurni da razagilin na njih ne utječe štetno.

Bolesnike koji se liječe razagilinom te koji osjećaju somnolenciju i/ili imaju epizode iznenadnog nastupa sna treba obavijestiti da se suzdrže od vožnje ili sudjelovanja u aktivnostima pri kojima narušena pozornost može njih ili druge dovesti u opasnost od ozbiljne ozljede ili smrti (primjerice upravljanje strojevima) sve dok ne steknu dovoljno iskustva s razagilinom i drugim dopaminergičkim lijekovima kako bi mogli prosuditi utječe li lijek negativno na njihove mentalne i/ili motoričke sposobnosti.

U slučaju povećane somnolencije ili novih epizoda nastupa sna tijekom dnevnih aktivnosti (primjerice, gledanja televizije, vožnje u automobilu kao putnik itd.) bilo kada tijekom liječenja, bolesnik ne smije voziti niti sudjelovati u potencijalno opasnim aktivnostima.

Bolesnici ne smiju voziti, upravljati strojevima ili raditi na visinama tijekom liječenja ako su prethodno osjećali somnolenciju i/ili zaspali bez upozorenja prije primjene razagilina.

Bolesnike treba upozoriti na moguće dodatne učinke lijekova za smirenje, alkohola ili drugih depresora središnjeg živčanog sustava (primjerice benzodiazepina, antipsihotika, antidepresiva) u kombinaciji s razagilinom ili prilikom istodobnog uzimanja lijekova koji povećavaju razine razagilina u plazmi (primjerice ciprofloksacin) (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima Parkinsonove bolesti nuspojave koje su bolesnici najčešće prijavljivali bile su: glavobolja, depresija, vrtoglavica i gripa (influenca i rinitis) kod monoterapije; diskinezija, ortostatska hipotenzija, pad, bol u abdomenu, mučnina i povraćanje te suha usta kod dodatne terapije uz levodopu; mišićno-koštana bol kao bol u leđima i vratu te artralgija u oba terapijska režima. Te nuspojave nisu bile povezane s povećanom stopom prestanka primjene lijeka.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene u tablicama 1 i 2 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti prema sljedećem pravilu: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Monoterapija

Niže navedeni popis uključuje nuspojave koje su bile prijavljene s većom incidencijom u placebom kontroliranim ispitivanjima, kod bolesnika koji su primali 1 mg/dan razagilina.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Influenca		
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Karcinom kože		
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Leukopenija		
Poremećaji		Alergija		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
imunološkog sustava				
Poremećaji metabolizma i prehrane			Smanjen apetit	
Psihijatrijski poremećaji		Depresija Halucinacije		Poremećaji kontrole impulsa*
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja		Cerebrovaskularni inzult	Serotoninski sindrom*, Prekomjerna dnevna pospanost i epizode iznenadnog nastupa sna*
Poremećaji oka		Konjunktivitis		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica		
Srčani poremećaji		Angina pectoris	Infarkt miokarda	
Krvožilni poremećaji				Hipertenzija*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Rinitis		
Poremećaji probavnog sustava		Flatulencija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Dermatitis	Vezikulobulozni osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićno-koštana bol Bol u vratu Artritis		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Urgencija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Vrućica, Malaksalost		

*Vidjeti dio s opisom odabranih nuspojava

Dodatna terapija

Niže navedeni tablični popis uključuje nuspojave koje su bile prijavljene s većom incidencijom u placebom kontroliranim ispitivanjima u bolesnika koji su primali 1 mg/dan razagilina.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Melanom kože*	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjen apetit		
Psihijatrijski poremećaji		Halucinacije*, Abnormalni snovi	Konfuzija	Poremećaji kontrole impulsa*
Poremećaji živčanog	Diskinezija	Distonija,	Cerebrovaskularni	Serotoninski

H A L M E D
09 - 11 - 2022
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
sustava		Sindrom karpalnog tunela, Poremećaj ravnoteže	inzult	sindrom*, Prekomjerna dnevna pospanost i epizode iznenadnog nastupa sna*
Srčani poremećaji			Angina pectoris	
Krvožilni poremećaji		Ortostatska hipotenzija*		Hipertenzija*
Poremećaji probavnog sustava		Bol u abdomenu, Konstipacija, Mučnina i povraćanje, Suha usta		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija, Bol u vratu		
Pretrage		Smanjena tjelesna težina		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Pad		

*Vidjeti dio s opisom odabranih nuspojava

Opis odabranih nuspojava

Ortostatska hipotenzija

U slijepim placebom kontroliranim ispitivanjima zabilježena je teška ortostatska hipotenzija u jednog ispitanika (0,3%) u skupini koja je primala razagilin (dodatna ispitivanja), a nijedan slučaj u skupini koja je primala placebo. Podaci iz kliničkog ispitivanja nadalje ukazuju na to da se ortostatska hipotenzija pojavljuje najčešće u prva dva mjeseca terapije razagilinom te da se s vremenom smanjuje.

Hipertenzija

Razagilin selektivno inhibira MAO-B te nije povezan s povećanom osjetljivošću na tiramin pri naznačenoj dozi (1 mg/dan). U slijepim placebom kontroliranim ispitivanjima (monoterapija i dodatna terapija) teška hipertenzija nije zabilježena ni u jednog ispitanika u skupini koja je primala razagilin. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi povišenog krvnog tlaka, uključujući i rijetke ozbiljne slučajeve hipertenzivne krize povezane s ingestijom nepoznatih količina hrane bogate tiraminom u bolesnika koji su uzimali razagilin. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet bio je jedan slučaj povišenog krvnog tlaka u bolesnika koji je primjenjivao oftalmički vazokonstriktor tetrahidrozolinklorid tijekom uzimanja razagilina.

Poremećaji kontrole impulsa

U placebom kontroliranom ispitivanju monoterapije zabilježen je jedan slučaj hiperseksualnosti. Sljedeći su slučajevi prijavljeni tijekom izloženosti nakon stavljanja lijeka u promet s nepoznatom učestalošću: kompulzije, kompulzivno kupovanje, dermatilomanija, sindrom disregulacije dopamina, poremećaj kontrole impulsa, impulzivno ponašanje, kleptomanija, krađa, opsesivne misli, opsesivno-kompulzivni poremećaj, stereotipija, kockanje, patološko kockanje, povećani libido, hiperseksualnost, psihoseksualni poremećaj, neprimjereno seksualno ponašanje. Polovica prijavljenih slučajeva poremećaja kontrole impulsa ocijenjena je ozbiljnima. Samo u pojedinim od svih prijavljenih slučajeva nije došlo do oporavka u vrijeme prijave.

Prekomjerna dnevna pospanost i epizode iznenadnog nastupa sna

Prekomjerna dnevna pospanost (hipersomnija, letargija, sedacija, napadaji sna, somnolencija, iznenadni nastup sna) mogu se javiti kod bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim lijekovima. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je sličan obrazac prekomjerne dnevne pospanosti s razagilinom.

Zabilježeni su slučajevi bolesnika liječenih razagilinom i drugim dopaminergicima koji su zaspali dok su obavljali svakodnevne aktivnosti. Iako je većina ovih bolesnika prijavila somnolenciju dok je primala razagilin u kombinaciji s drugim dopaminergičkim lijekovima, neki nisu osjetili znakove upozorenja poput prekomjerne omamljenosti i vjerovali su da su neposredno prije događaja bili prisebni. Neki od tih događaja zabilježeni su nakon više od godine dana od početka liječenja.

Halucinacije

Parkinsonova bolest je povezana sa simptomima halucinacija i konfuzije. U iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet, ovi su simptomi opaženi i u bolesnika s Parkinsonovom bolešću liječenih razagilinom.

Serotoninski sindrom

U kliničkim ispitivanjima razagilina nije bila dozvoljena istodobna upotreba fluoksetina ili fuvoksamina s razagilinom, ali sljedeći antidepresivi i doze bili su dozvoljeni u ispitivanjima razagilina: amitriptilin ≤ 50 mg/dnevno, trazodon ≤ 100 mg/dnevno, citalopram ≤ 20 mg/dnevno, sertralin ≤ 100 mg/dnevno i paroksetin ≤ 30 mg/dnevno (vidjeti dio 4.5).

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su po život opasni slučajevi serotoninskog sindroma povezanog s agitacijom, konfuzijom, rigidnošću, pireksijom i mioklonusom u bolesnika liječenih antidepresivima, meperidinom, tramadolom, metadonom ili propoksifenom istodobno s razagilinom.

Maligni melanom

Incidencija melanoma kože u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima iznosila je 2/380 (0,5%) u skupini koja je primala razagilin u dozi od 1 mg kao dodatnu terapiju levodopi naspram incidencije od 1/388 (0,3%) u skupini koja je primala placebo. Dodatni slučajevi malignog melanoma prijavljeni su tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Ti su slučajevi u svim prijavama smatrani ozbiljnima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Simptomi

Simptomi prijavljeni nakon predoziranja razagilinom u dozama u rasponu od 3 mg do 100 mg uključivali su hipomaniju, hipertenzivnu krizu i serotoninski sindrom.

Predoziranje može biti povezano sa značajnom inhibicijom MAO-A i MAO-B. U ispitivanju s jednokratnom primjenom lijeka zdravi dobrovoljci su primili 20 mg/dan, a u desetodnevnom ispitivanju su primali 10 mg/dan. Nuspojave su bile blage ili umjerene i nisu bile povezane s liječenjem razagilinom. U ispitivanju postupnog povećavanja doze kod bolesnika na kroničnoj terapiji levodopom liječenih s 10 mg/dan razagilina prijavljene su kardiovaskularne nuspojave (uključujući hipertenziju i posturalnu hipotenziju) koje su se povukle po prestanku liječenja. Ovi simptomi mogu nalikovati na one opažene kod neselektivnih MAO inhibitora.

Liječenje

Nema specifičnog antidota. U slučaju predoziranja, bolesnike se mora nadzirati te započeti odgovarajuće simptomatsko i suportivno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiparkinsonici, inhibitori monoaminooksidaze B, ATK oznaka: N04BD02

Mehanizam djelovanja

Pokazalo se da je razagilin potentan, ireverzibilan MAO-B selektivni inhibitor koji može prouzročiti povećanje izvanstanične razine dopamina u strijatumu. Povišena razina dopamina i posljedična povećana dopaminergička aktivnost vjerojatno posreduju korisne učinke razagilina videne u modelima dopaminergičke motorne disfunkcije.

Aktivni glavni metabolit je 1-aminoindan koji nije MAO-B inhibitor.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja

Djelotvornost razagilina je utvrđena u tri ispitivanja: kao monoterapija u ispitivanju I i kao dodatna terapija levodopi u ispitivanjima II i III.

Monoterapija

U ispitivanju I, 404 bolesnika su bili raspodijeljeni metodom slučajnog odabira da prime placebo (138 bolesnika), razagilin 1 mg/dan (134 bolesnika) ili razagilin 2 mg/dan (132 bolesnika) i bili su liječeni 26 tjedana, nije bilo aktivnog komparatora.

U ovom ispitivanju je primarna mjera djelotvornosti bila promjena od početne vrijednosti u ukupnom zbroju ujedinjene ljestvice za ocjenu Parkinsonove bolesti (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS dijelovi I-III)). Razlika između srednje promjene od početnih vrijednosti do tjedna 26/kraja praćenja (LOCF, engl. Last Observation Carried Forward; posljednje provedeno zapažanje preneseno dalje) je bila statistički značajna (UPDRS, dijelovi I-III: za razagilin 1 mg u usporedbi s placebom -4,2, 95% CI [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$; za razagilin 2 mg u usporedbi s placebom -3,6, 95% CI [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$, UPDRS motorička, dio II: za razagilin 1 mg u usporedbi s placebom 2,7, 95% CI [-3,87, -1,55], $p < 0,0001$; za razagilin 2 mg u usporedbi s placebom -1,68, 95% CI [-2,85, -0,51], $p = 0,0050$). Učinak je bio očit, unatoč tome što je njegov razmjor bio skroman u ovoj populaciji bolesnika s blagom bolešću. Učinak na kvalitetu života bio je značajan i koristan (procijenjeno PD-QUALIF ljestvicom).

Dodatna terapija

U ispitivanju II su bolesnici metodom slučajnog odabira bili raspodijeljeni da prime placebo (229 bolesnika), ili razagilin 1 mg/dan (231 bolesnik) ili inhibitor katehol-O-metil transferaze (engl. COMT), entakapon, 200 mg uzet zajedno s redovitim dozama levodope (LD)/inhibitora dekarboksilaze (227 bolesnika), i bili su liječeni 18 tjedana.

U ispitivanju III, bolesnici su metodom slučajnog odabira bili raspodijeljeni da prime placebo (159 bolesnika), razagilin 0,5 mg/dan (164 bolesnika) ili razagilin 1 mg/dan (149 bolesnika) i bili su liječeni 26 tjedana.

U oba je ispitivanja primarna mjera djelotvornosti bila promjena u srednjem broju sati provedenih u „OFF“ stanju tijekom dana (određivano iz „24-satnih“ kućnih dnevnika popunjanih tijekom 3 dana prije svakog posjeta procjene) od početne vrijednosti do razdoblja liječenja.

U ispitivanju II, srednja razlika u broju sati provedenih u „OFF“ stanju u usporedbi s placeboom je iznosila -0,78 h, 95% CI [-1,18, -0,39], $p=0,0001$. Srednje ukupno dnevno smanjenje u OFF vremenu u entakapon skupini (-0,80 h, 95% CI [-1,20, -0,41], $p<0,0001$) bilo je slično onom opaženom u razagilin 1 mg skupini.

U ispitivanju III srednja razlika u usporedbi s placeboom je iznosila 0,94 h, 95 % CI [-1,36, -0,51], $p<0,0001$. Također je postojalo i statistički značajno poboljšanje u razagilin 0,5 mg skupini u usporedbi s placeboom, iako je razmjor poboljšanja bio manji. Pouzdanost rezultata primarnog ishoda djelotvornosti potvrđena je cijelim skupom dodatnih statističkih modela i pokazana je u tri kohorte (populacija planirana za liječenje (engl. *intention to treat*, (ITT)), prema protokolu i onim bolesnicima koji su dovršili ispitivanje).

Sekundarne mjere djelotvornosti su uključivale opće procjene istraživača o poboljšanju, zbrojeve podljestvice aktivnosti svakodnevnog življenja (engl. *Activities of Daily Living* (ADL)) u OFF stanju te motoričke UPDRS u ON stanju. Razagilin je pokazao statistički značajnu korist u usporedbi s placeboom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Razagilin se brzo apsorbira, dosežući vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za približno 0,5 sati. Apsolutna bioraspoloživost pojedinačne doze razagilina je oko 36%.

Hrana ne utječe na T_{max} razagilina, iako je C_{max} smanjen za približno 60%, a izloženost (AUC) za približno 20% kada se lijek uzima s obrokom s visokim udjelom masnoća. Budući da se AUC bitno ne mijenja, razagilin se može primijeniti s hranom ili bez nje.

Distribucija

Srednji volumen distribucije nakon jedne intravenske doze razagilina je 243 l. Vežanje za proteine plazme nakon pojedinačne oralne doze ^{14}C -obilježenog razagilina je približno 60 do 70%.

Biotransformacija

Razagilin se gotovo potpuno biotransformira u jetri prije izlučivanja. Metabolizam razagilina se odvija kroz dva glavna puta: N-dealkilacijom i/ili hidroksilacijom te nastaju: 1-aminoindan, 3-hidroksi-N-propargil-1 aminoindan i 3-hidroksi-1 aminoindan. Pokusi *in vitro* indiciraju na to da su oba puta metabolizma razagilina ovisna o sustavu citokroma P450, s CYP1A2 kao glavnim izoenzimom uključenim u metabolizam razagilina. Također je otkriveno da je glavni eliminacijski put konjugacija razagilina i njegovih metabolita do stvaranja glukuronida. *Ex vivo* te *in vitro* eksperimenti pokazuju da razagilin niti inhibira niti inducira glavne enzime sustava CYP450 (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Nakon peroralne primjene ^{14}C -označenog razagilina, eliminacija se primarno odvija urinom (62,6%), a sekundarno putem fecesa (21,8%), s potpunim izlučivanjem 84,4% doze lijeka tijekom razdoblja od 38 dana. Manje od 1% razagilina se izlučuje nepromijenjeno u urinu.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika razagilina je linearna s dozama u rasponu od 0,5-2 mg u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Njegov terminalni poluvijek je 0,6-2 sata.

Oštećenje jetre

U osoba s blagim oštećenjem jetre, AUC se povećava za 80%, a C_{max} za 38%. U osoba s umjerenim oštećenjem jetre, AUC se povećava za 568%, a C_{max} za 83% (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega

Karakteristike farmakokinetike razagilina u osoba s blagim (CL_{cr} 50-80 ml/min) i umjerenim (CL_{cr} 30-49 ml/min) oštećenjem bubrega su slične onima zdravih osoba.

Starije osobe

Dob slabo utječe na farmakokinetiku razagilina u starijih osoba (> 65 godina) (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Razagilin nije pokazao genotoksični potencijal *in vivo* te u nekoliko *in vitro* sustava korištenjem bakterija ili hepatocita. Prilikom aktivacije metabolita razagilin je inducirao porast kromosomskih aberacija u koncentracijama s prekomjernom citotoksičnošću, koje se ne mogu postići u kliničkim uvjetima primjene.

Razagilin nije bio kancerogen u štakora pri sistemskoj ekspoziciji 84-339 puta većoj od očekivane plazmatske ekspozicije u ljudi pri dozi od 1 mg/dan. U miševa je opažena povećana incidencija kombiniranih bronhiolarnih/alveolarnih adenoma i/ili karcinoma pri sistemskim ekspozicijama 144-213 puta većim od očekivane plazmatske ekspozicije u ljudi pri dozi od 1 mg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
kukuruzni škrob, prethodno geliran
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom unutarnjem pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blister pakiranja od 28, 56, 60 i 100 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-844440776

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. prosinca 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. studenog 2022.

H A L M E D
09 - 11 - 2022
ODOBRENO