

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Razagilin Makpharm 1 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 1 mg razagilina (u obliku tartarata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do bjelkaste, duguljaste (približno 11,5 mm x 6 mm), bikonveksne tablete, s utisnutim „R9SE“ na jednoj strani i „1“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Razagilin Makpharm 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 Makpharm) 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 (vidi 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 (vidi dio 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Nisu potrebne posebne mjere opreza u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Razagilin Makpharm 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 monoaminooksidaze (MAO) (uključujući bezreceptne lijekove i prirodne preparate npr. gospinu travu) ili petidinom (vidi 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

Istodobna primjena razagilina i fluoksetina ili fluvoksamina mora se izbjegavati (vidjeti dio 4.5). Mora proći najmanje pet 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 dekongestivima 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 bolesti posebno su 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 javiti u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili kod dopaminergičkim lijekovima. Slična izvješća o ICD-u su primljena nakon stavljanja razagilina na tržište. Bolesnike treba redovno pratiti kako bi se uočio razvoj poremećaja kontrole impulsa. Bolesnici i oni koji se o njima skrbe trebaju biti upoznati s bihevioralnim simptomima poremećaja kontrole impulsa koji su zamijećeni u 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 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 jetrenim oštećenjem. Primjena razagilina se u bolesnika s umjerenim jetrenim oštećenjem mora izbjegavati. U slučajevima bolesnikove progresije od blagog u umjeren stupanj jetrenog oštećenja, razagilin se mora 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 bezreceptne lijekove i prirodne preparate npr. gospinu travu) zbog mogućeg rizika neselektivne MAO inhibicije što može voditi u hipertenzivne krize (vidjeti dio 4.3).

Petidin

Prijavljene su ozbiljne nuspojave kod istodobne primjene petidina i MAO inhibitora uključujući drugi selektivni MAO-B inhibitor. Istodobna primjena razagilina i petidina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Simpatikomimetici

Kod MAO inhibitora su prijavljene interakcije lijekova kod istodobne primjene simpatomimetskih lijekova. Zato se, s obzirom na MAO inhibitornu aktivnost razagilina, ne preporuča istodobna primjena razagilina i simpatomimetika poput onih sadržanih u nazalnim i oralnim dekongestivima ili lijekova za prehladu koji sadrže efedrin ili pseudoefedrin (vidjeti dio 4.4).

Dekstrometorfan

Prijavljene su interakcije lijekova kod istodobne primjene dekstrometorfana i neselektivnih MAO inhibitora. Zato se, s obzirom na MAO inhibitornu aktivnost razagilina, istodobna primjena razagilina i dekstrometorfana ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

SNRI/SSRI/triciklički i tetraciklički antidepresivi

Istodobna primjena razagilina i fluoksetina ili fluvoksamina se mora izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

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

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

Lijekovi koji utječu na aktivnost CYP1A2

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

Inhibitori CYP1A2

Istodobna primjena razagilina i ciprofloksacina (inhibitor CYP1A2) je povećala AUC razagilina za 83%. Istodobna primjena razagilina i teofilina (supstrat 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 smanjenja razina razagilina u plazmi zbog indukcije metabolizirajućeg enzima CYP1A2.

Drugi izoenzimi citokroma P450

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

Levodopa i drugi lijekovi za Parkinsonovu bolest

Kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću koji primaju kroničnu terapiju levodopom i razagilin kao dodatnu terapiju nije bilo klinički značajnog učinka terapije 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 praćenja krvnog tlaka nakon obroka (464 bolesnika liječena 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 interakcije u kliničkim ispitivanjima provedenim bez restrikcije tiramina, pokazuju da se razagilin može upotrebljavati sigurno bez dijetalnih restrikcija unosa 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 majčinu mlijeku. Nužan je oprez kod primjene razagilina u dojilja.

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.

Nužno je upozoriti bolesnike da ne upravljaju opasnim strojevima, uključujući i motornim vozilima, 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 artralgijska 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 ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Monoterapija

Niže navedeni tablični popis uključuje nuspojave koje su bile prijavljene s većom incidencijom u placebo 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		

imunološkog sustava				
Poremećaji metabolizma i prehrane			Smanjen apetit	
Psijatrijski 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 sredopršja		Rinitis		
Poremećaji probavnog sustava		Flatulencija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Dermatitis	Vezikulobulozni osip	
Poremećaji mišićnokoštanog 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 naveden popis uključuje nuspojave koje su prijavljene s većom incidencijom u placebo-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 Sustava	Diskinezija	Distonija, Sindrom karpalnog tunela, Poremećaji ravnoteže	Cerebrovaskularni inzult	Serotoninski 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		Artralgiya, 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 placebo 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 poput halucinacija i smetenosti. Ovi simptomi su opaženi i tijekom post-marketinškog perioda u bolesnika s Parkinsonovom bolešću liječenih razagilinom.

Serotoninski sindrom

U kliničkim ispitivanjima razagilina nije bila dozvoljena istodobna upotreba fluoksetina ili fluvoksamina 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 placebo 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 disforiju, hipomaniju, hipertenzivnu krizu i serotoninski sindrom.

Predoziranje može biti povezano sa značajnom inhibicijom MAO-A i MAO-B. U ispitivanju s jednokratnom primjenom lijeka su zdravi dobrovoljci primili 20 mg/dan a u 10-dnevnom ispitivanju su zdravi dobrovoljci primali 10 mg/dan. Nuspojave su bile blage ili umjerene i nisu bile povezane s liječenjem razagilinom. U ispitivanju s postupnim povećavanjem 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 onima opaženim kod neselektivnih MAO inhibitora.

Liječenje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Razagilin se pokazao kao snažan, ireverzibilan MAO-B selektivan inhibitor, koji može uzrokovati povećanje vanstaničnih razina dopamina u strijatumu. Povišena razina dopamina i posljedična povećana dopaminergička aktivnost vjerojatno posreduju korisne učinke razagilina viđene u modelima dopaminergičke motorne disfunkcije.

1-Aminoindan je aktivan glavni metabolit i nije MAO-B inhibitor.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost razagilina je potvrđena 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 metodom slučajnog odabira bila raspodijeljena u skupinu koja je primala placebo (138 bolesnika), u skupinu koja je primala razagilin 1 mg/dan (134 bolesnika) ili u skupinu koja je primala razagilin 2 mg/dan (132 bolesnika) i bili su liječeni 26 tjedana, nije bilo aktivnog komparatora.

U ovom ispitivanju, primarna je mjera djelotvornosti bila promjena ukupnog zbroja bodova na Jedinstvenoj ocjenskoj ljestvici za Parkinsonovu bolest (engl. Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS, dijelovi I-III) u odnosu na početnu vrijednost. Razlika između prosječne promjene od početne vrijednosti do tjedna 26/kraja praćenja (engl. LOCF, Last Observation Carried Forward) 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]; $p < 0,0001$, motorna UPDRS, 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 očigledan, unatoč tome što je njegov značaj bio skroman u populaciji bolesnika s

blagom bolešću. Nađen je značajan i koristan učinak na kvalitetu života (mjereno ljestvicom za procjenu kvalitete života kod Parkinsonove bolesti, engl. PD-QUALIF scale).

Dodatna terapija

U ispitivanju II, bolesnici su metodom slučajnog odabira bili raspodjeljeni u skupinu koja je primala placebo (229 bolesnika), ili skupinu koja je primala razagilin 1 mg/dan (231 bolesnik) ili skupinu koja je primala inhibitor katehol-O-metil transferaze (engl. COMT), entakapon, 200 mg uziman 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 raspodjeljeni u skupinu koja je primala placebo (159 bolesnika), u skupinu koja je primala razagilin 0,5 mg/dan (164 bolesnika), ili skupinu koja je primala razagilin 1 mg/dan (149 bolesnika) i bili su liječeni 26 tjedana.

U oba je ispitivanja, primarna mjera djelotvornosti bila promjena u prosječnom broju sati provedenih u „OFF” stanju tijekom dana (određivano iz «24-satnih» kućnih dnevnika popunjavanih tijekom 3 dana prije svakog posjeta procjene) od početne procjene do kraja perioda liječenja.

U ispitivanju II, prosječna razlika u broju sati provedenih u „OFF” stanju prema placebo je iznosila -0,78sati, 95% CI [-1,18; -0,39], $p=0,0001$. Prosječno ukupno dnevno smanjenje u „OFF” vremenu je bilo slično u entakapon skupini (-0,80sati, 95% CI [-1,20; -0,41], $p<0,0001$) sa onim opaženim u razagilin 1 mg skupini. U III studiji prosječna razlika naprama placebo je iznosila -0,94sati, 95% CI [-1,36; -0,51], $p<0,0001$. Također je nađeno statistički značajno poboljšanje naspram placebo u razagilin 0,5 mg skupini, iako je stupanj poboljšanja bio manji. Pouzdanost rezultata za primarnu mjeru ishoda djelotvornosti je potvrđena baterijom dodatnih statističkih modela i dokazana je u tri kohorte (ITT, prema protokolu i onim bolesnicima koji su dovršili ispitivanje).

Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti su uključivale opće procjene poboljšanja od strane istraživača, zbrojeve bodova na Podljestvici aktivnosti svakodnevnog življenja (engl. Activities of Daily Living (ADL) subscale) u „OFF” stanju te motoričke UPDRS u stanju „ON”. Razagilin je pokazao statistički značajnu korist u usporedbi s placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Razagilin se brzo apsorpira, 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 20%, kada se lijek uzme s obrokom s visokim udjelom masnoća. Budući da se AUC bitno ne mijenja, razagilin se može primijeniti sa hranom ili bez nje.

Distribucija

Prosječan volumen distribucije nakon jedne intravenske doze razagilina iznosi 243 L.

Vežanje za proteine plazme nakon jedne oralne doze ^{14}C -obilježenog razagilina iznosi 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 hidrosilacijom te nastaju: 1-aminoindan, 3-hidroksi-N-propargil-1 aminoindan i 3-hidroksi-1 aminoindan. Pokusi *in vitro* ukazuju da su oba puta metabolizma razagilina ovisna o citokrom P450 sustavu, sa CYP1A2 kao glavnim izoenzimom uključenim u metabolizam razagilina. Također je otkriveno da je glavni eliminacijski put konjugacija razagilina i njegovih metabolita do 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 stolicom (21,8%), s potpunim izlučivanjem 84,4% doze tijekom perioda od 38 dana.

Manje od 1% razagilina se izlučuje nepromijenjeno u urinu.

Linearnost/nelinearnost

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

Oštećenje jetre

U bolesnika s blagim jetrenim oštećenjem, AUC se povećao za 80% a C_{max} za 38%. U bolesnika s umjerenim jetrenim oštećenjem, AUC se povećao 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) bubrežnim oštećenjem su slične onima zdravih pojedinaca.

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 iz standardnih ispitivanja sigurnosne farmakologije ne ukazuju na poseban rizik za ljude, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
tartaratna kiselina
kukuruzni škrob
škrob, prethodno geliran kukuruzni
talk
stearatna kiselina

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

oPA/Al/PVC/Al blister pakiranja od 7, 10, 28, 30, 100 i 112 tableta.

PVC/PVDC/Al blister pakiranja od 7, 10, 28, 30, 100 i 112 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
10000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-765665115

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE

07.12.2015./02.07.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23.04.2021.