

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

RAZAGILIN BELUPO/РАЗАГИЛИН БЕЛУПО 1 mg таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 1 mg разагилин (што одговара на 1,438 mg на хемитартарат).

За целосната листа на ексципиенси видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети.

Бели до белузлави, тркалезни, рамни таблети со закосени рабови со изгравирана ознака „1“ на една страна, со дијаметар од 8 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Разагилин Белупо е индициран кај возрасни за лекување на идиопатска Паркинсонова болест (ПБ) како монотерапија (без леводопа) или како дополнителна терапија (со леводопа) кај пациенти со флукуации при крајот на дозата.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Препорачана доза на разагилин е 1 mg (една таблета од лекот Разагилин Белупо) еднаш дневно која се зема со леводопа или без неа.

Повозрасни

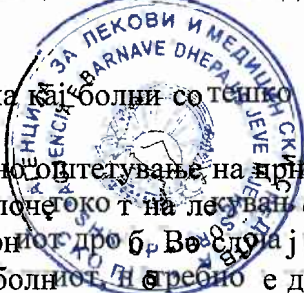
Не е потребна промена на дозата кај постари пациенти (видете го делот 5.2).

Оштетување на црниот дроб

Употребата на разагилин е контраиндицирана кај болни со тешко оштетување на црниот дроб (видете го делот 4.3).

Употребата на разагилин кај болни со умерено оштетување на црниот дроб потребно е да се избегнува. Потребна е претпазливост на почетокот на лекувањето со лекот Разагилин Белупо кај болни со благо оштетување на црниот дроб. Во случај на прогресија од благо до умерено оштетување на црниот дроб кај болниот, потребно е да се прекине разагилин (видете го деловите 4.4 и 5.2).

Оштетување на бубрезите



Кај пациенти со оштетувањето на бубрезите не е потребна посебна мерка на претпазливост.

Педијатриска популација

Безбедноста и делотворноста на лекот Разагилин Белупо кај деца и адолесценти не се утврдени. Нема релевантна употреба на лекот Разагилин Белупо кај педијатриската популација за индикација на Паркинсонова болест.

Начин на употреба

Овој лек се употребува перорално.

Разагилин Белупо може да се зема со или без храна.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон активната супстанција или кон некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.

Истовремено лекување со други инхибитори на моноаминооксидазата (МАО) (вклучувајќи лекови без рецепт и природни препарати, на пр. кантарион) или со петидин (видете го делот 4.5). Треба да поминат најмалку 14 дена помеѓу прекинот на употребата и почетокот на лекувањето со МАО инхибитори или петидин.

Тешко оштетување на црниот дроб.

4.4 ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА И МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ УПОТРЕБА

Истовремената употреба на разагилин со други лекови

Потребно е да се избегнува истовремената употреба на разагилин и флуоксетин или флувоксамин (видете го делот 4.5). Мора да поминат најмалку 5 седмици помеѓу прекинот на употребата на флуоксетин и почетокот на лекувањето со разагилин. Мора да поминат најмалку 14 дена помеѓу прекинот на употребата на разагилин и почетокот на лекувањето со флуоксетин или флувоксамин.

Не се препорачува истовремена примена на разагилин и декстрометорфан или симпатомиметици како оние содржани во назални и орални деконгестиви или лекови за настинка кои содржат ефедрин или псевдоефедрин (видете го делот 4.5).

Истовремена употреба на разагилин и леводопа

Бидејќи разагилинот ги зголемува ефектите на леводопата, не саканите дејства на леводопата можат да се зголемат и веќе постоечата титрација може да се влоши. Намалување на дозата на леводопа може да го ублажи ова несакано дејство.



Имаше пријави на хипотензивни ефекти кога разагилинот е земен истовремено со леводопата. Болните со Паркинсонова болест се особено чувствителни на несаканите дејства на хипотензија поради постоечките проблеми со движење.

Допаминаергични ефекти

Прекумерна дневна сонливост и епизоди на ненадеен настап на сон

Разагилин може да предизвика дневна зашеметеност, сомноленција и повремено, посебно ако се применува со други допаминаергични лекови, паѓање во сон за време на дневните активности. Пациентите треба да се известат за тоа и да се советуваат да бидат претпазливи додека управуваат со возила или работат со машини за време на терапијата со разагилин. Пациентите кои почувствувале сомноленција и/или епизода на ненадеен настап на сон мора да се воздржат од управување со возила или работа со машини (видете го делот 4.7).

Нарушувања на контролата на импулсите

Нарушувањата на контролата на импулсите можат да се јават кај пациенти лекувани со агонисти на допамин и/или допаминаергички лекови. Во периодот по ставање на лекот во промет примени се слични пријави за нарушувања на контролата на импулсите со разагилин. Пациентите треба редовно да се надгледуваат за развој на нарушување на контролата на импулсите. Пациентите и старателите мора да бидат запознаени со бихевиорални симптоми на нарушување на контролата на импулсите забележани кај пациенти лекувани со разагилин, вклучувајќи случаи на компулзии, опсесивни мисли, патолошко коцкање, зголемено либидо, хиперсексуалност, импулсивно однесување и компулзивно трошење или купување.

Меланом

Ретроспективна кохортна студија укажала на можност од зголемен ризик на меланом при употреба на разагилин, особено кај пациенти кои подолго време биле изложени на разагилин и/или примиле поголема кумулативна доза на разагилин.

Секоја сомнителна лезија на кожата мора да се прегледа кај специјалист.

Затоа е потребно да се советуваат пациентите да одат на лекарски преглед доколку забележат нова кожна лезија или промена на веќе постоечката.

Оштетување на црниот дроб

Потребна е претпазливост на почетокот на лекувањето со разагилин кај пациенти со благо оштетување на црниот дроб. Потребно е да се избегнува употребата на разагилин кај болни со умерено оштетување на црниот дроб. Во случај на прогресија од лесно до умерено оштетување на црниот дроб кај пациентот, потребно е разагилинот да се укине (видете го делот 5.2).

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

МАО инхибитори



Разагилин е контраиндициран заедно со други МАО инхибитори (вклучувајќи лекови и природни препарати без рецепт, на пр. кантарион) бидејќи е можен ризик од неселективна МАО инхибиција, која може да доведе до хипертензивни кризи (видете го делот 4.3).

Петидин

Пријавени се сериозни несакани дејства при истовремена употреба на петидин и МАО инхибитори, вклучувајќи и друг селективен МАО-В инхибитор. Контраиндицирана е истовремената употреба на разагилин и петидин (видете го делот 4.3).

Симпатомиметици

Кај МАО инхибиторите пријавени се интеракции на лекови при истовремена употреба на симпатомиметски лекови. Затоа, со оглед на МАО инхибиторната активност на разагилинот, не се препорачува истовремена употреба на разагилин и симпатомиметици како оние содржани во назални и орални деконгестиви или лекови за настинка кои содржат ефедрин или псевдоефедрин (видете го делот 4.4).

Декстрометорфан

Пријавени се интеракции на лекови при истовремена употреба на декстрометорфан и неселективни МАО инхибитори. Затоа, со оглед на МАО инхибиторната активност на разагилинот, не се препорачува истовремена употреба на лекот разагилин и декстрометорфан (видете го делот 4.4).

SNRI/SSRI/трициклични и тетрациклични антидепресиви

Неопходно е да се избегнува истовремена употреба на разагилин и флуоксетин или флувоксамин (видете го делот 4.4).

За истовремената употреба на разагилин со селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот (англ. *selective serotonin reuptake inhibitors* - SSRI)/селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот и норадреналинот (англ. *selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* - SNRI) во клиничките испитувања, видете го делот 4.8.

Пријавени се сериозни несакани дејства при истовремена употреба на SSRI, SNRI, трициклични/тетрациклични антидепресиви и МАО инхибитори. Затоа, со оглед на МАО инхибиторната активност на разагилин, антидепресивите треба да се применуваат со претпазливост.

Лекови кои влијаат врз активноста на CYP1A2

Испитувањата на метаболизмот *in vitro* укажуваат на тоа дека цитохромот P450 1A2 (CYP1A2) е главен ензим одговорен за метаболизмот на разагилинот.

Инхибитори на CYP1A2



Истовремената употреба на разагилин и ципрофлоксацин (инхибитор на CYP1A2) го зголеми AUC на разагилинот за 83%. Истовремената употреба на разагилин и теофилин (супстрат на CYP1A2) немаше влијание врз фармакокинетиката на ниту еден од двата наведени лекови. Според тоа, потентните CYP1A2 инхибитори можат да ги променат нивоата на разагилин во плазма и мора да се употребуваат со претпазливост.

Индуктори на CYP1A2

Кај пациенти кои се пушачи постои ризик од намалување на нивото на разагилин во плазма поради индукција на метаболизирачки ензим CYP1A2.

Други изоензими на цитохром P450

Испитувањата *in vitro* покажаа дека разагилин во концентрација од 1 µg/ml (идентично со нивото кое е 160 пати поголемо од просечното $C_{max} \sim 5,9-8,5$ ng/ml кај болни со Паркинсонова болест по повеќекратно дозирање на 1 mg разагилин) не ги инхибираше изоензимите на цитохром P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP4A. Овие резултати индицираат дека не е веројатно дека терапевтските концентрации на разагилин предизвикуваат каква било клинички значајна интерференција со супстратите на овие ензими (видете го делот 5.3).

Леводопа и други лекови за Паркинсонова болест

Кај болни со Паркинсонова болест кои примаат хронична терапија со леводопа и разагилин како дополнителна терапија, немаше клинички значајно влијание на лекувањето со леводопа врз клиренсот на разагилинот.

Истовремената употреба на разагилин и ентакапон го зголемува оралниот клиренс на разагилин за 28%.

Тирамин/разагилин интеракција

Резултатите од пет испитувања на изложеност на тирамин (кај доброволци и болни со Паркинсонова болест), заедно со резултатите на куќен надзор на крвниот притисок по оброци (464 болни лекувани со 0,5 или 1 mg/ден на разагилин или плацебо како дополнителна терапија кон леводопа во текот на шест месеци без рестрикции на тирамин) и со фактот дека немаше пријави на тирамин/разагилин интеракции во клиничките испитувања спроведени без рестрикција на тирамин, упатуваат на тоа дека разагилинот може безбедно да се применува без диетални рестрикции на тирамин.

4.6 ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Нема податоци за употреба на разагилин кај бремени жени. Испитувањата врз животноста не укажуваат на директни или индиректни штетни влијанија врз репродукцијата (видете го делот 5.3). Како мерка на претпазливост, се препорачува да се избегнува употребата на разагилин за време на бременост.



Доење

Претклиничките податоци покажуваат дека разагилинот инхибира секреција на пролактин и според тоа може да ја инхибира лактацијата. Не е познато дали разагилинот се излачува во мајчиното млеко. Потребна е претпазливост при употреба на разагилин кај доилки.

Плодност

Нема достапни податоци за влијанието на разагилин врз плодноста. Претклиничките податоци покажуваат дека разагилинот не влијае врз плодноста.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Кај пациенти кои ќе почувствуваат сомноленција/епизоди на ненадеен настап на сон, разагилин може значајно да влијае врз способноста на управување со возила и работа со машини.

Пациентите треба да бидат претпазливи при управување со опасни машини, вклучувајќи моторни возила, додека не се доволно сигурни дека разагилинот не влијае штетно врз нив.

Пациентите кои се лекуваат со разагилин и кои чувствуваат сомноленција и/или имаат епизоди на ненадеен настап на сон треба да се известат да се воздржат од возење или учество во активности при кои нарушеното внимание може нив или другите да ги доведе во опасност од сериозна повреда или смрт (на пример управување со машини) се додека не стекнат доволно искуство со разагилинот и другите допаминергични лекови за да можат да проценат дали лекот влијае негативно врз нивните ментални и/или моторни способности.

Во случај на зголемена сомноленција или нови епизоди на настап на сон за време на дневните активности (на пример, гледање телевизија, возење во автомобил како патник итн.) во било кое време на лекувањето, пациентот не смее да вози ниту да учествува во потенцијално опасни активности.

Пациентите не смее да возат, управуваат со машини или да работат на висини за време на лекувањето ако претходно чувствувале сомноленција и/или заспале без предупредување пред употреба на разагилин.

Пациентите треба да се предупредат на можни дополнителни ефекти од лекови за смирување, алкохол или други депресори на централниот нервен систем (на пример бензодиазепин, антипсихотици, антидепресиви) во комбинација со разагилин или при истовремена употреба на лекови кои го зголемуваат нивото на разагилин во плазмата (на пример ципрофлоксацин) (видете го делот 4.4).

4.8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Резиме на безбедносниот профил



При клиничките испитувања на Паркинсонова болест несаканите дејства кои болните најчесто ги пријавувале биле:

главоболка, депресија, вртоглавица и грип (инфлуенца и ринитис) кај монотерапија; дискинезија, ортостатска хипотензија, паѓање, болка во абдоменот, мачнина и повраќање и сува уста кај дополнителна терапија со леводопа; мускулно-скелетна болка како болка во грбот и вратот и артралгија при двата терапевтски режими. Тие несакани дејства не биле поврзани со зголемена стапка на престанување со употреба на лекот.

Табеларен список на несакани дејства

Несаканите дејства се наведени во табелите 1 и 2 според класификација на органските системи и зачесетеноста на појава користејќи го следното правило: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), многу ретко ($< 1/10\ 000$) и непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Монотерапија

Долу наведениот список вклучува несакани дејства кои се пријавени со поголема инциденција во плацебо контролираните испитувања, кај пациенти кои примале 1 mg/ден на разагилин.

Класификација на органските системи	Многу често	Често	Помалку често	Непознато
Инфекции и инфестации		Инфлуенца		
Бенигни, малигни и неспецифицирани неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)		Карцином на кожата		
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем		Леукопенија		
Нарушувања на имунолошкиот систем		Алергија		
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната			Намален апетит	
Психијатриски нарушувања		Депресија, халуцинации		Нарушувања на контролата на импулсите*
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка		Цереброваскуларен инсулт	Серотонински синдром*, прекумерна дневна сонливост и епизоди на непланиран настап на сон*
Нарушувања на очите		Конјунктивитис		
Нарушувања на ушите и лавиринтот		Вртоглавица		
Срцеви нарушувања		Ангина пекторис	Инфаркт на миокардот	
Васкуларни нарушувања				Хипертензија
Респираторни,		Ринитис		

Дополнителна мерка
 Доку наведениот список вклучува несакани дејства кои се пријавени со поголема
 инцидентност во плацебо контролираните испитувања, кај пациенти кои примате 1 mg/ден
 разатилин.

* Видете го делот со опис на одбрани несакани дејства				
торакални и медијастинални нарушувања	нарушувања на дигестивниот систем	нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	нарушувања на мускулно- скелетниот систем и на сврзаното ткиво	нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем
		Дерматитис	Мускулно- скелетна болка, болка во вратот, артритис	Ургенција
		Флагуленција		
		Безикулорбулозно испитување		
		Трепка, малаксаност		

Класификација на органските системи	Многу често	Често	Помалку често	Непознато
Бенитни, малигни и неспецифичирани неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)			Меланом на кожата*	
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната		Намален апетит		
Психијатриски нарушувања		Халуцинации*, абнормални сонити	Конфузија	Нарушувања на контролата на импулсите*
Нарушувања на нервниот систем	Дискинезија	Дистонија, синдром на капапен тузел, нарушување на рамнотезата	Цереброваскуларен инсулт	Церотонички синдром*, прекумерна дневна сонливост и епизоди на ненадеен настап на
Срцеви нарушувања				
Васкуларни нарушувања		Ортостатска хипотензија*		Нарушувања на контракцијата*
Нарушувања на		Болка во		



дигестивниот систем		абдоменот*, констипација, мачнина и повраќање сува уста		
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво		Осип		
Нарушувања на мускулно- скелетниот систем и на сврзното ткиво		Артралгија, болка во вратот		
Испитувања		Намалена телесна тежина		
Повреди, труења и компликации		Паѓање		
* Видете го делот со опис на одбрани несакани дејства				

Опис на одбрани несакани дејства

Ортостатска хипотензија

При слепи со плацебо контролирани испитувања забележана е тешка ортостатска хипотензија кај еден испитаник (0,3 %) во групата која примала разагилин (дополнителни испитувања), а ни еден случај во групата која примала плацебо. Податоците од клиничкото испитување понатаму укажуваат на тоа дека ортостатската хипотензија се појавува најчесто во првите два месеци од терапијата со разагилин и дека со време се намалува.

Хипертензија

Разагилин селективно го инхибира МАО-В и не е поврзан со зголемената чувствителност на тирамин при назначена доза (1 mg/ден). При слепи со плацебо контролирани испитувања (монотерапија и дополнителна терапија) тешка хипертензија не е забележана ниту кај еден испитаник во групата која примала разагилин. Во постмаркетиншкиот период пријавени се случаи на зголемен крвен притисок, вклучувајќи и ретки сериозни случаи на хипертензивна криза поврзана со ингестија на незнати количини на храна богата со тирамин кај болни кои земале разагилин. Во постмаркетиншкиот период имаше еден случај на зголемен крвен притисок кај пациент кој употребувал офталмички вазоконстриктор етрахидрозилин алорид за време на земање на разагилин.

Нарушувања на контролата на импулсите

При плацебо контролирано испитување со монотерапија забележана е еден случај на хиперсексуалност. Следните случаи се пријавени за време на изложеноста по ставање на лекот во промет со непозната зачестеност: компулзија, компулзивно купување, дерматиломанија, синдром на дисрегулација на допамин, нарушување на контролата на импулсите, импулзивно однесување, клептоманија, кражби, опсесивни мисли, опсесивнокомпулзивно нарушување, стереотипија, коцкање, патолошко коцкање, зголемено либидо, хиперсексуалност, психосексуално нарушување, непримерено сексуално однесување. Половина од пријавените случаи на нарушувања на контрола на импулсите оценети се како сериозни. Само кај еден од сите пријавени случаи не дошло до закрепнување за време на пријавата.

Прекумерна дневна сонливост и епизоди на ненадеен настап на сон

Прекумерна дневна сонливост (хиперсомнија, летаргија, седација, напади на сон, сомноленција, ненадеен настап на сон) може да се јават кај болни лекувани со агонисти на допаминот и/или други допаминергични лекови. Во периодот по ставање на лекот во промет пријавен е сличен образец на прекумерна дневна сонливост со разагилин.

Забележани се случаи на пациенти лекувани со разагилин и други допаминергици кои заспале додека извршувале секојдневни активности. Иако повеќе од овие пациенти пријавиле сомноленција додека примале разагилин во комбинација со други допаминергични лекови, некои не почувствувале знаци на предупредување како прекумерна зашеметеност и верувале дека непосредно пред настанот биле присебни. Некои од тие настани забележени се по повеќе од една година од почетокот на лекувањето.

Халуцинации

Паркинсонова болест се поврзува со симптомите на халуцинација и конфузија. Во искуството по ставање на лекот во промет, овие симптоми се забележани и кај болни со Паркинсонова болест лекувани со разагилин.

Серотонински синдром

Во клиничките испитувања на разагилин не беше дозволена истовремена употреба на флуоксетин или флувоксамин со разагилин, но следните антидепресиви и дози беа дозволени во испитувањата на разагилин: амитриптилин ≤ 50 mg/дневно, тразодон ≤ 100 mg/дневно, циталопрам ≤ 20 mg/дневно, сертралин ≤ 100 mg/дневно и пароксетин ≤ 30 mg/дневно (видете го делот 4.5).

Во периодот по ставање на лекот во промет пријавени се по живот опасни случаи со серотонински синдром поврзан со агитација, конфузија, ригидност, пирексија и миоклонус кај пациенти лекувани со антидепресиви, меперидин, трамадол, метадон или пропоксифен истовремено со разагилин.

Малигнен меланом

Инциденцијата на меланом на кожата кај плацебо контролирани клинички испитувања изнесувала 2/380 (0,5 %) во групата која примала разагилин кај доза од 1 mg како дополнителна терапија со леводопа наспроти инциденции од 1/388 (0,3 %) во групата која примала плацебо. Дополнителни случаи на малигнен меланом пријавени се за време на периодот по ставање на лекот во промет. Тие случаи кај сите пријави се сметани за сериозни.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmcd.gov.mk/>

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми

Симптомите пријавени по предозирање со разагилин во дозите во опсег од 3 mg до 100 mg вклучуваа хипоманија, хипертензивна криза и серотонински синдром.

Предозирањето може да биде поврзано со значајна инхибиција на MAO-A и MAO-B. Во испитувањето со еднакратна примена на лекот здравите доброволци примал е 20 mg/ден, а во десетдневното испитување примале 10 mg/ден. Несаканите дејства биле благи или умерени и не биле поврзани со лекувањето со разагилин. Во испитувањето на постепено зголемување на дозата кај болни на хронична терапија со леводопа лекувани со 10 mg/ден на разагилин пријавени се кардиоваскуларни несакани дејства (вклучувајќи хипертензија и постурална хипотензија) кои се повлекоа по престанување на лекувањето. Овие симптоми можат да личат на оние забележани кај неселективни MAO инхибитори.

Лекување

Нема специфичен антидот. Во случај на предозирање, болните треба да се надгледуваат и да се започне соодветно симптоматско и супортивно лекување.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Антипаркинсонички, инхибитори на моноаминооксидазата В, АТС ознака: N04BD02

Механизам на дејство

Се покажа дека разагилинот е потентен, ирверзибилен MAO-B селективен инхибитор кој може да предизвика зголемување на вонклеточното ниво на допаминот во стриатумот. Зголеменото ниво на допаминот и последичната зголемена допаминергична активност веројатно посредуваат корисни влијанија на разагилинот видени во моделите на допаминергична моторна дисфункција.

Активен главен метаболит е 1-аминоиндан кој не е MAO-B инхибитор.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста на разагилинот е утврдена во три испитувања: како монотерапија во испитувањето I и како дополнителна терапија кон леводопа во испитувањата II и III.

Монотерапија

Во испитувањето I, 404 болни беа распределени според метод на случаен избор да примаат плацебо (138 болни), разагилин 1 mg/ден (134 болни) или разагилин 2 mg/ден (132 болни) и биле лекувани 26 седмици, немало активен компаратор.

Во ова испитување примарната мерка на ефикасност била промената од почетната вредност во вкупен збир на унифицираната скала за оценка на Паркинсонова болест (англ. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS деловите I-III)). Разликата помеѓу средната промена од почетните вредности до неделата 26/крајот на следење (LOCF, англ. *Last Observation Carried Forward*; последно спроведено набљудување пренесено понатаму) била статистички значајна (UPDRS, деловите I-III: за разагилин 1 mg во споредба со плацебо -4,2, 95% CI [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$; за разагилин 2 mg во споредба со плацебо -3,6, 95% CI [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$, UPDRS моторичка, дел II: за разагилин 1 mg во споредба со плацебо 2,7, 95% CI [-3,87, -1,55], $p < 0,0001$; за разагилин 2 mg во споредба со плацебо -1,68, 95% CI [-2,85, -0,51], $p = 0,0050$). Ефектот бил очигледен, и покрај тоа што неговиот сооднос бил скроман во оваа популација на болни со блага болест. Ефектот врз квалитетот на животот бил значаен и корисен (проценето според скалата PD-QUALIF).

Дополнителна терапија

Во испитувањето II болните според метод на случаен избор биле распределени да примаат плацебо (229 болни) или разагилин 1 mg/ден (231 болни) или инхибитор на катехол-О-метил трансфераза (англ. COMT), енфапон, 200 mg употребен заедно со редовни дози на леводопа (LD)/инхибитори на декарбоксилаза (227 болни) и биле лекувани 18 седмици.

Во испитувањето III, болни според метод на случаен избор биле распределени да примаат плацебо (159 болни), разагилин 0,5 mg/ден (164 болни) или разагилин 1 mg/ден (149 болни) и биле лекувани 26 седмици.

Во двете испитувања примарната мерка на ефикасност била промена во среден број на часови спроведени во „OFF“ состојбата во текот на денот (определувано од „24-часовни“ куќни дневници пополнувани во текот на 3 дена пред секоја посета на проценка) од почетните вредности до периодот на лекување.

Во испитувањето II, средната разлика во бројот на часови спроведени во „OFF“ состојбата во споредба со плацебо изнесувала -0,78 ч., 95% CI [-1,18, -0,39], $p=0,0001$. Средното вкупно дневно намалување во OFF времето во ентакапон групата (-0,80 ч., 95% CI [-1,20, -0,41], $p<0,0001$) било слично со она забележано во разагилин 1 mg групата.

Во испитувањето III средната разлика во споредба со плацебо изнесувала 0,94 ч., 95 % CI [-1,36, -0,51], $p<0,0001$. Исто така постоело и статистички значајно подобрување во разагилин 0,5 mg групата во споредба со плацебо, иако соодносот на подобрувањето бил помал. Сигурноста на резултатите на исходот на делотворноста е потврдена со цела група дополнителни статистички модели и е покажана во три кохорти (популација планирана за лекување (англ. *intention to treat*, (ITT)), според протоколот и според оние болни кои го довршиле испитувањето).

Секундарните мерки на ефикасност вклучувале општи проценки на истражувачот за подобрување, зборови потскали на активност на секојдневното живеење (англ. *Acitivities of Daily Living* (ADL)) во OFF состојбата и моторички UPDRS во ON состојбата. Разагилинот покажал статистички значајна корист во споредба со плацебо.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

Разагилинот брзо се апсорбира, досегнувајќи врвна концентрација во плазмата (C_{max}) за околу 0,5 часа. Апсолутната биорасположивост на поединечната доза на разагилин е околу 36%.

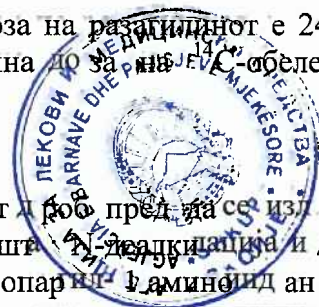
Храната не влијае на T_{max} на разагилинот, иако C_{max} е намален за околу 60%, а изложеноста (AUC) за околу 20% кога лекот се зема со оброк со висок удел на маснотии. Бидејќи AUC не се менува значајно, разагилинот може да се применува со храна или без неа.

Дистрибуција

Средниот волумен на дистрибуцијата по една интравенска доза на разагилинот е 243 l. Врзување за протеините на плазмата по поединечна орална доза на 14C-обележен разагилин е околу 60 до 70%.

Биотрансформација

Разагилинот готово потполно се биотрансформира во приот и робо пред да се издочи. Метаболизмот на разагилинот се одвива низ два главни патишта: 2-хидрокси-1-аминоиндан и/или хидроксилација и настануваат: 1-аминоиндан, 3-хидрокси-N-пропарин и 1-аминоиндан и 3-хидрокси-1-аминоиндан. Експериментите *in vitro* индицираат дека двете патишта на метаболизмот на разагилин зависат од системот на цитохром P450, со CYP1A2 како главен изоензим вклучен во метаболизмот на разагилин. Исто така, откриено е дека главен елиминациски пат е конјугација на разагилин и неговите метаболити до создавање



глукуронид. *Ex vivo* и *in vitro* експериментите покажуваат дека разагилинот ниту ги инхибира ниту ги индуцира главните ензими на системот CYP450 (видете го делот 4.5).

Елиминација

По пероралната употреба на ^{14}C -означениот разагилин, елиминацијата примарно се одвива преку урината (62,6%), а секундарно преку фецесот (21,8%), со потполно излачување на 84,4% на дозата на лекот во текот на период од 38 дена. Помалку од 1% разагилин се излачува непроменето во урината.

Линеарност/нелинеарност

Фармакокинетиката на разагилинот е линеарна со дозите во опсег од 0,5 до 2 mg кај болни со Паркинсова болест. Неговиот термален полуживот е 0,6–2 часа.

Оштетување на црниот дроб

Кај лица со благо оштетување на црниот дроб, AUC се зголемува за 80%, а C_{max} за 38%. Кај лица со умерено оштетување на црниот дроб, AUC се зголемува за 568%, а C_{max} за 83% (видете го делот 4.4).

Оштетување на бубрезите

Карактеристики на фармакокинетиката на разагилинот кај лица со благо (CL_{cr} 50-80 ml/min) и умерено (CL_{cr} 30-49 ml/min) оштетување на бубрезите се слични со оние кај здрави лица.

Постари лица

Возраста слабо влијае врз фармакокинетиката на разагилин кај постари лица (> 65 години) (видете го делот 4.2).

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТ

Претклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните испитувања на безбедносната фармакологија, токсичноста по повторени дози, генотоксичноста, канцерогениот потенцијал, репродуктивната и развојна токсичност.

Разагилинот не покажал генотоксичен потенцијал *in vivo* и во неколку *in vitro* системи со користење на бактерии или хепатоцити. При активација метаболитот на разагилин индуцирал зголемување на хромосомски аберации во концентраци со прекумерна цитотоксичност, кои не можат да се постигнат во клиничките услови на примена.

Разагилинот не бил канцероген кај стаорци во системска експозиција 84–339 пати поголема од очекуваната плазматска експозиција кај луѓе при доза од 1 mg/ден. Кај глумците е забележана зголемена инциденција на комбинирани бронхиаларни/алвеоларни аденоми и/или карциноми при системски експозиции 144–213 пати по големи од зголемена плазматска експозиција кај луѓе при доза од 1 mg/ден.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

целулоза, микрокристална
пченкарен скроб, претходно гелиран
силициум-диоксид, колоиден, безводен
магнезиум стеарат

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

3 години.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура под 25°C, во оригиналното внатрешно пакување заради
заштита од светлина.

6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

28 таблети, во алуминиум/алуминиум блистер во кутија.

**6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ЗА ОТСТРАНУВАЊЕ И ДРУГО
РАКУВАЊЕ**

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје,
ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА
СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2024 година

