

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Razagilin ratiopharm 1 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bijele do bjelkaste, okrugle, plosnate tablete kosih rubova s utisnutom oznakom «GIL» i «1» ispod toga na jednoj strani, a bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Razagilin ratiopharm 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 ratiopharm) 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 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 ratiopharm u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene lijeka Razagilin ratiopharm u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju Parkinsonove bolesti.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Razagilin ratiopharm 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 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 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 bolešću 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 pojaviti kod bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili dopaminergičkim lijekovima. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zaprimljene su slične prijave poremećaja kontrole impulsa sa razagilinom. Bolesnike se mora redovito nadzirati za razvoj poremećaja kontrole impulsa. Bolesnici i skrbnici moraju biti upoznati sa bihevioralnim simptomima poremećaja kontrole impulsa koji su bili primjećeni 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* su pokazala 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

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 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 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 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.

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 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 ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), 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		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Leukopenija		
Poremećaji imunološkog sustava		Alergija		
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 sredopršja		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 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			Melanom kože*	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
novotvorine (uključujući ciste i polipe)				
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjen apetit		
Psijhijatrijski poremećaji		Halucinacije*, Abnormalni snovi	Konfuzija	Poremećaji kontrole impulsa*
Poremećaji živčanog sustava	Diskinezija	Distonija, Sindrom karpalnog tunela, Poremećaj 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		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 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 primijenjivao 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 nepoznom 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 se povezuje 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 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 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 monoaminoooksidaze 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 viđene u modelima dopaminergičke motorne disfunkcije.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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 su 404 bolesnika metodom slučajnog odabira bili raspodijeljeni 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 razmjer 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 popunjavanjanih 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 placebom 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 placebom 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 placebom, iako je razmjer 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 placebom.

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 ¹⁴C-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 sistemskej 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

manitol
kukuruzni škrob
kukuruzni škrob, prethodno geliran
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
stearatna kiselina
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

Blisteri: 3 godine

Bočice: 3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri

Aluminij/aluminij blister pakiranja od 7, 10, 28, 30, 100 ili 112 tableta.

Aluminij/aluminij perforirani blister s jediničnim dozama u pakiranju od 10 x 1, 30 x 1 i 100 x 1 tableta.

Bočice

Bijele bočice od polietilena visoke gustoće sa ili bez sigurnosnog zatvarača za djecu koje sadržavaju 30 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/977/001-010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. siječanj 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Nizozemska

Pliva Hrvatska d.o.o
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Hrvatska

Teva Operations Poland Sp.z o.o.
ul. Mogilska 80,
31-546 Krakow,
Poljska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

KUTIJA ZA BLISTER PAKOVANJE

1. NAZIV LIJEKA

Razagilin ratiopharm 1 mg tablete
razagilin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

7 tableta

10 tableta

28 tableta

30 tableta

100 tableta

112 tableta

10 x 1 tableta

30 x 1 tableta

100 x 1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.
2031 GA Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/14/977/001
EU/1/14/977/002
EU/1/14/977/003
EU/1/14/977/004
EU/1/14/977/005
EU/1/14/977/006
EU/1/14/977/008
EU/1/14/977/009
EU/1/14/977/010

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Razagilin ratiopharm

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Razagilin ratiopharm 1 mg tablete
razagilin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

KUTIJA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

Razagilin ratiopharm 1 mg tablete
razagilin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
2031 GA Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/977/007

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Razagilin ratiopharm

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKOVANJU

NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

Razagilin ratiopharm 1 mg tablete
razagilin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
2031 GA Haarlem,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/977/007

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Razagilin ratiopharm

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Razagilin ratiopharm 1 mg tablete razagilin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primjetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Razagilin ratiopharm i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Razagilin ratiopharm
3. Kako uzimati Razagilin ratiopharm
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Razagilin ratiopharm
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Razagilin ratiopharm i za što se koristi

Razagilin ratiopharm sadrži djelatnu tvar razagilin te se primjenjuje za liječenje Parkinsonove bolesti u odraslih. Može se primjeniti zajedno s levodopom ili bez levodope (drugi lijek koji se primjenjuje za liječenje Parkinsonove bolesti).

Kod Parkinsonove bolesti postoji gubitak stanica koje proizvode dopamin u mozgu. Dopamin je kemijska tvar u mozgu koja je uključena u kontrolu pokreta. Razagilin ratiopharm pomaže u povećavanju i održavanju razina dopamina u mozgu.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Razagilin ratiopharm

Nemojte uzimati Razagilin ratiopharm

- ako ste alergični na razagilin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate teške probleme s jetrom.

Nemojte uzimati sljedeće lijekove dok uzimate Razagilin ratiopharm:

- inhibitore monoaminoooksidaze (MAO) (npr. za liječenje depresije ili Parkinsonove bolesti ili za bilo koju drugu indikaciju), uključujući lijekove i prirodne preparate bez recepta npr. gospinu travu
- petidin (snažan lijek protiv boli).

Morate čekati najmanje 14 dana nakon prestanka liječenja Razagilin ratiopharmom i početka liječenja MAO inhibitorima ili petidinom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Razagilin ratiopharm

- ako imate bilo kakve probleme s jetrom
- morali biste razgovarati sa svojim liječnikom o bilo kakvim sumnjivim promjenama na koži. Liječenje Razagilin ratiopharmom može povećati rizik od raka kože.

Obavijestite Vašeg liječnika ako Vi ili Vaša obitelj/skrbnik primijetite da razvijate neuobičajeno ponašanje u smislu da se ne možete oduprijeti nagonu, potrebi ili žudnji za obavljanjem određenih aktivnosti, škodljivih ili loših za Vas ili druge. Ovo se zove poremećaj kontrole impulsa. Kod bolesnika koji uzimaju Razagilin ratiopharm i/ili druge lijekove koji se koriste za liječenje Parkinsonove bolesti bila su opažena ponašanja kao što su kompulzije, opsesivne misli, ovisnost o kockanju, prekomjerno trošenje, impulzivno ponašanje i nenormalno visok seksualni nagon ili povećanje misli i osjećanja povezanih sa seksualnošću. Vaš liječnik će možda morati prilagoditi dozu ili prekinuti liječenje (vidjeti dio 4).

Razagilin ratiopharm može uzrokovati omamljenost i može učiniti da iznenada zaspate tijekom dnevnih aktivnosti, posebice ako uzimate dopaminergičke lijekove (primjenjuju se za liječenje Parkinsonove bolesti). Za više informacija proučite dio o upravljanju vozilima i radu sa strojevima.

Djeca i adolescenti

Nema relevantne primjene lijeka Razagilin ratiopharm u djece i adolescenata. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Razagilin ratiopharm u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Razagilin ratiopharm

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova

- određene antidepresive (selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, tricikličke ili tetracikličke antidepresive)
- antibiotik ciprofloksacin koji se primjenjuje protiv infekcija
- dekstrometorfan koji se primjenjuje protiv kašlja
- simpatomimetike poput onih sadržanih u kapima za oči, nazalnim i oralnim dekongestivima i lijekovima za prehladu koji sadrže efedrin ili pseudoefedrin.

Istodobnu primjenu Razagilin ratiopharma s antidepresivima koji sadrže fluoksetin ili fluvoksamin potrebno je izbjeći.

Ako započnete liječenje Razagilin ratiopharmom, morate čekati najmanje 5 tjedana nakon prekida liječenja fluoksetinom.

Ako započnete liječenje fluoksetinom ili fluvoksaminom, morate čekati najmanje 14 dana nakon prekida liječenja Razagilin ratiopharmom.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako pušite ili namjeravate prestati pušiti.

Pušenje može smanjiti količinu Razagilin ratiopharma u krvi.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trebali biste izbjeći uzimanje Razagilin ratiopharma ako ste trudni, jer nije poznato kako Razagilin ratiopharm utječe na trudnoću i nerođeno dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Upitajte svog liječnika za savjet prije upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer Parkinsonova bolest sama po sebi, kao i liječenje lijekom Razagilin ratiopharm, može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Razagilin ratiopharm Vam može izazvati omaglicu ili omamljenost; također može uzrokovati epizode iznenadnog nastupa sna.

To se može pojačati ako uzimate druge lijekove za liječenje simptoma Parkinsonove bolesti ili ako uzimate lijekove koji Vas mogu omamiti ili pijete alkohol dok uzimate Razagilin ratiopharm. Ako ste osjetili izrazitu pospanost i/ili epizode iznenadnog nastupa sna prije ili za vrijeme uzimanja lijeka Razagilin ratiopharm, nemojte upravljati vozilima ili strojevima (pogledajte dio 2).

3. Kako uzimati Razagilin ratiopharm

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza Razagilin ratiopharma je 1 tableta od 1 mg uzeta na usta jedanput dnevno. Razagilin ratiopharm se može uzeti sa ili bez hrane.

Ako uzmete više Razagilin ratiopharma nego što ste trebali

Ako mislite da ste možda uzeli previše Razagilin ratiopharm tableta, odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku. Ponesite sa sobom kutiju/blister ili bočicu Razagilin ratiopharma da pokažete svom liječniku ili ljekarniku.

Simptomi zabilježeni nakon predoziranja Razagilin ratiopharmom uključivali su blago euforično raspoloženje (blagi oblik manije), krajnje visok krvni tlak i serotoniniski sindrom (vidjeti dio 4).

Ako ste zaboravili uzeti Razagilin ratiopharm

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Razagilin ratiopharm

Nemojte prestati uzimati Razagilin ratiopharm prije razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma. Možda ćete trebati hitni liječnički savjet ili liječenje:

- Ako razvijete neuobičajena ponašanja poput kompulzija, opsesivnih misli, ovisnosti o kockanju, prekomjerno kupovanje ili trošenje novca, impulzivno ponašanje ili abnormalno jaki seksualni nagon ili učestale misli o seksu (poremećaji kontrole impulsa) (pogledajte dio 2).
- Ako vidite ili čujete stvari koje nisu stvarne (halucinacije).
- Bilo koja kombinacija halucinacija, vrućice, nemira, nevoljnog drhtanja i znojenja (serotoniniski sindrom).

Obratite se liječniku ako primijetite sumnjive promjene na koži zbog toga jer kod primjene ovog lijeka može biti povećan rizik od raka kože (melanom) (pogledajte dio 2).

Druge nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- nevoljni pokreti (diskinezija)
- glavobolja

Često (mogu se javiti u 1 na 10 osoba)

- bol u trbuhu
- pad
- alergija
- vrućica

- gripa (influenca)
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- bol u vratu
- bol u prsnoj koži (angina pectoris)
- nizak krvni tlak pri ustajanju u stojeći položaj sa simptomima kao što su omaglica/ošamućenost (ortostatska hipotenzija)
- smanjen apetit
- zatvor
- suha usta
- mučnina i povraćanje
- vjetrovi
- abnormalni rezultati krvnih testova (leukopenija)
- bol u zglobovima (artralgija)
- mišićno-koštana bol
- upala zglobova (artritis)
- utrnulost i slabost mišića ruke (sindrom karpalnog tunela)
- smanjenje tjelesne težine
- abnormalni snovi
- poteškoće u mišićnoj koordinaciji (poremećaj ravnoteže)
- depresija
- omaglica (vrtoglavica)
- produljene mišićne kontrakcije (distonija)
- curenje nosa (rinitis)
- nadražaj kože (dermatitis)
- osip
- crvenilo očiju (konjunktivitis)
- hitan nagon za mokrenjem

Manje često (mogu se javiti u 1 na 100 osoba)

- moždani udar (cerebrovaskularni događaj)
- srčani udar (infarkt miokarda)
- osip s mjehurićima (vezikulobulozni osip)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- povišeni krvni tlak
- prekomjerna omamljenost
- iznenadni nastup sna

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Razagilin ratiopharm

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, bočici ili blisteru iza oznake „EXP“ ili „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Razagilin ratiopharm sadrži

- Djelatna tvar je razagilin. Svaka tableta sadrži 1 mg razagilina (u obliku mesilata).
- Drugi sastojci su manitol, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, kukuruzni škrob, prethodno geliran kukuruzni škrob, stearatna kiselina, talk.

Kako Razagilin ratiopharm izgleda i sadržaj pakiranja

Razagilin ratiopharm tablete su bijele do bjelkaste, okrugle, plosnate tablete kosih rubova, s utisnutom oznakom „GIL” i „1” ispod toga na jednoj strani, i bez oznake na drugoj strani.

Tablete su dostupne u blister pakiranjima od 7, 10, 28, 30, 100 i 112 tableta, u perforiranim blisterima s jediničnim dozama u pakiranjima od 10 x 1, 30 x 1 i 100 x 1 tableta ili u bočici koja sadrži 30 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođači

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Pliva Hrvatska d.o.o
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Hrvatska

Teva Operations Poland Sp.z o.o.
ul. Mogilska 80,
31-546 Krakow,
Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG, Belgium
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Laboratorios Davur, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

Actavis Pharmaceuticals Iceland ehf.
Simi: +354 550 3300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321 740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.