

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sagilia 1 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje rasagilinum 1 mg (jako rasagilini tartras).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé až téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami (6,5 mm)

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sagilia je indikován u dospělých k léčbě idiopatické Parkinsonovy nemoci v monoterapii (bez levodopy) nebo jako přídatná léčba (s levodopou) u pacientů s poklesem účinnosti na konci dávkovacího intervalu (end-of-dose fluctuations).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená dávka rasagilinu je 1 mg (jedna tableta přípravku Sagilia) jednou denně, s levodopou nebo bez ní.

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost rasagilinu u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Použití rasagilinu v indikaci Parkinsonovy nemoci u pediatrické populace není relevantní.

##### *Porucha funkce jater*

Rasagilin je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). Pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater nemá být rasagilin podáván. Při zahájení léčby rasagilinem u pacientů s lehkou poruchou funkce jater je třeba opatrnosti. Pokud dojde u pacientů k progresi z lehké na středně těžkou poruchu funkce jater, je třeba rasagilin vysadit (viz bod 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

##### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Sagilia je možno užívat s jídlem nebo nalačno.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžná léčba jinými inhibitory monoaminooxidázy (MAO) (včetně léčivých a přírodních přípravků dostupných bez lékařského předpisu, např. třezalka tečkovaná) nebo pethidinem (viz bod 4.5). Mezi vysazením rasagilinu a zahájením léčby inhibitory MAO nebo pethidinem musí uplynout nejméně 14 dní.

Těžká porucha funkce jater.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Souběžné podávání rasagilinu s jinými léčivými přípravky

Je třeba vyvarovat se souběžného podávání rasagilinu a fluoxetinu nebo fluvoxaminu (viz bod 4.5). Mezi vysazením fluoxetinu a zahájením léčby rasagilinem má uplynout nejméně pět týdnů. Mezi vysazením rasagilinu a zahájením léčby fluoxetinem nebo fluvoxaminem má uplynout nejméně 14 dní.

Souběžné podávání rasagilinu a dextromethorfanu nebo sympatomimetik, jako například přípravků k dekonstaci nosní a ústní sliznice nebo léčivých přípravků k léčbě nachlazení obsahujících efedrin nebo pseudoefedrin, se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### *Souběžné podávání rasagilinu a levodopy*

Vzhledem k tomu, že rasagilin zesiluje účinky levodopy, mohou se nežádoucí účinky levodopy zvýšit a může dojít k exacerbaci preexistující dyskineze. Snížení dávky levodopy může tento nežádoucí účinek zlepšit.

Při souběžném podávání rasagilinu s levodopou byly hlášeny hypotenzní účinky. Pacienti s Parkinsonovou nemocí jsou mimořádně citliví na nežádoucí účinek hypotenze kvůli již existujícím potížím při chůzi.

#### Dopaminergní účinky

##### *Nadměrná denní spavost a epizody náhlého usnutí*

Rasagilin může způsobit denní ospalost, somnolenci a občas, zejména při souběžném užívání s jinými léčivými přípravky s dopaminergními účinky, usínání při každodenních činnostech. Pacienti musí být o tomto účinku informováni a musí být varováni, aby během léčby rasagilinem dbali zvýšené opatrnosti při řízení a obsluze strojů. Pacienti, u nichž se vyskytla somnolence a/nebo epizoda náhlého usnutí, nesmějí řídit ani obsluhovat stroje (viz bod 4.7).

##### *Impulzivní poruchy (ICD)*

U pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergní terapií se mohou vyskytnout impulzivní poruchy (impulse control disorder, ICD). Podobná hlášení ICD byla zaznamenána po uvedení rasagilinu na trh. Pacienti mají být pravidelně sledováni pro výskyt impulzivních poruch. Pacienti a ošetřovatelé mají být upozorněni na behaviorální symptomy impulzivních poruch, které byly pozorovány při léčbě rasagilinem, včetně případů kompulzí, obsesivních myšlenek, patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, impulzivního chování a nutkavého utrácení či nakupování.

#### Melanom

Retrospektivní kohortová studie ukázala možné zvýšené riziko melanomu při použití rasagilinu, zvláště u pacientů s delším trváním expozice rasagilinu a/nebo s vyšší kumulativní dávkou rasagilinu. Jakékoli podezřelé kožní léze mají být zhodnoceny specialistou. Pacienti mají být proto informováni, že mají kontaktovat lékaře, pokud se u nich objeví nová nebo měnící se kožní léze.

## Porucha funkce jater

Při zahájení léčby přípravkem obsahujícím rasagilin u pacientů s lehkou poruchou funkce jater je třeba opatrnosti. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba se použití rasagilinu vyhnout. Pokud dojde u pacientů k progresi z lehké na středně těžkou poruchu funkce jater, je třeba rasagilin vysadit (viz bod 5.2).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Inhibitory MAO

Rasagilin je kontraindikován v kombinaci s jinými inhibitory MAO (včetně léčivých a přírodních přípravků dostupných bez lékařského předpisu, např. třezalka tečkovaná), protože zde existuje riziko neselektivní inhibice MAO, která může vést k hypertenzní krizi (viz bod 4.3).

### Pethidin

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky při souběžném podávání pethidinu a inhibitorů MAO, včetně jiného selektivního MAO-B inhibitoru. Souběžné podávání rasagilinu a pethidinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

### Sympatomimetika

Existují hlášení o interakcích léčivých přípravků pozorovaných při souběžném podávání inhibitorů MAO a sympatomimetik. Proto, s ohledem na MAO inhibiční aktivitu rasagilinu, se nedoporučuje souběžné podávání rasagilinu a sympatomimetik, jako například přípravků pro dekonjesci nosní a ústní sliznice nebo léčivých přípravků k léčbě nachlazení obsahujících efedrin nebo pseudoefedrin (viz bod 4.4).

### Dextromethorfan

Existují hlášení o interakcích léčivých přípravků pozorovaných při souběžném podávání dextromethorfanu a neselektivních inhibitorů MAO. Proto, s ohledem na MAO inhibiční aktivitu rasagilinu, se nedoporučuje souběžné podávání rasagilinu a dextromethorfanu (viz bod 4.4).

### SNRI, SSRI, tricyklická a tetracyklická antidepresiva

Je třeba se vyvarovat souběžného podávání rasagilinu a fluoxetinu nebo fluvoxaminu (viz bod 4.4).

Souběžné podávání rasagilinu a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) v klinických studiích, viz bod 4.8.

Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny při souběžném podávání SSRI, SNRI, tricyklických/tetracyklických antidepresiv a inhibitorů MAO. Proto, s ohledem na MAO inhibiční aktivitu rasagilinu, mají být antidepresiva podávána s opatrností.

### Látky ovlivňující aktivitu CYP1A2

Studie metabolismu *in vitro* ukázaly, že cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) je hlavním enzymem, který odpovídá za metabolismus rasagilinu.

### *Inhibitory CYP1A2*

Souběžné podávání rasagilinu a ciprofloxacinu (inhibitor CYP1A2) zvýšilo plochu pod křivkou koncentrace (AUC) rasagilinu o 83 %. Souběžné podávání rasagilinu a theofylinu (substrát CYP1A2) nemělo vliv na farmakokinetiku žádné z těchto látek. Silné inhibitory CYP1A2 mohou tedy měnit plazmatické hladiny rasagilinu a je třeba je podávat s opatrností.

### *Induktory CYP1A2*

Existuje riziko, že plazmatické hladiny rasagilinu u pacientů – kuřáků mohou být sníženy v důsledku indukce metabolizujícího enzymu CYP1A2.

### Jiné izoenzymy cytochromu P450

Studie *in vitro* ukázaly, že rasagilin v koncentraci 1 µg/ml (odpovídá hladině 160krát vyšší než je průměrná hladina  $C_{max}$  ~ 5,9–8,5 ng/ml u pacientů s Parkinsonovou nemocí po několikerém opakovaném podání dávky 1 mg rasagilinu) nezpůsobil inhibici izoenzymů cytochromu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP4A. Tyto výsledky naznačují, že je nepravděpodobné, že terapeutické koncentrace rasagilinu budou způsobovat klinicky významné interference se substráty uvedených enzymů (viz bod 5.3).

### Levodopa a jiné léčivé přípravky k léčbě Parkinsonovy nemoci

U pacientů s Parkinsonovou nemocí, kterým byla dlouhodobě podávána levodopa jako součást přídatné terapie, nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky léčby levodopou na clearance rasagilinu.

Souběžné podávání rasagilinu a entakaponu zvýšilo clearance rasagilinu po perorálním podání o 28 %.

### Interakce mezi tyraminem a rasagilinem

Výsledky pěti pokusných studií s podáváním tyraminu (u dobrovolníků a pacientů s Parkinsonovou nemocí) spolu s výsledky domácího monitorování krevního tlaku po jídle (u 464 pacientů léčených dávkou 0,5 nebo 1 mg/den rasagilinu nebo placebo jako kombinované terapie s podáváním levodopy po dobu šesti měsíců bez omezení příjmu tyraminu) a skutečnost, že nebyly hlášeny žádné interakce mezi tyraminem a rasagilinem v průběhu klinických studií prováděných bez omezení příjmu tyraminu, ukazují, že rasagilin lze bezpečně užívat bez omezení příjmu tyraminu ve stravě.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání rasagilinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání rasagilinu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

### Kojení

Neklinické údaje naznačují, že rasagilin způsobuje inhibici sekrece prolaktinu a může tedy laktaci inhibovat.

Není známo, zda je rasagilin vylučován do mateřského mléka. Při podávání rasagilinu kojící matce je třeba opatrnosti.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku rasagilinu na fertilitu u člověka. Neklinické údaje naznačují, že rasagilin nemá žádný vliv na fertilitu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

U pacientů se somnolencí/epizodami náhlého usnutí může mít rasagilin výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienti mají být upozorněni na to, že by neměli obsluhovat nebezpečné stroje včetně motorových vozidel do té doby, než se ujistí, že na ně rasagilin nemá nepříznivý vliv.

Pacienti léčení rasagilinem vykazující somnolenci a/nebo epizody náhlého usnutí musí být poučeni, aby neřídili ani neprováděli činnosti, u nichž by jim nebo jiným osobám v důsledku snížené pozornosti hrozilo riziko vážného úrazu či úmrtí (např. při obsluze strojů), dokud nenabudou dostatek zkušeností s rasagilinem a jinými dopaminergními léky a nebudou schopni posoudit, zda tyto přípravky nepříznivě ovlivňují jejich mentální a/nebo motorické funkce či nikoli.

Pokud se kdykoli během léčby vyskytne intenzivnější somnolence nebo nové epizody usínání v průběhu každodenních činností (např. při sledování televize, spolujízdy v automobilu apod.), pacienti nesmí řídit ani vykonávat potenciálně nebezpečné činnosti. Pacienti nemají v průběhu léčby řídit, obsluhovat stroje

ani pracovat ve výškách, pokud se u nich dříve vyskytla somnolence a/nebo pokud bez varovných příznaků usínali již před užíváním rasagilinu.

Pacienti musí být upozorněni na možné zesilující účinky sedativ, alkoholu nebo jiných látek tlumících centrální nervový systém (např. benzodiazepinů, antipsychotik, antidepresiv) v kombinaci s rasagilinem nebo při souběžném užívání léků zvyšujících hladinu rasagilinu v plazmě (např. ciprofloxacinu) (viz bod 4.4).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích s pacienty s Parkinsonovou nemocí byly nejčastěji hlášeny následující nežádoucí účinky: bolest hlavy, deprese, závratě a chřipka (chřipka a rinitida) v monoterapii; dyskineze, ortostatická hypotenze, pád, bolest břicha, nauzea a zvracení a sucho v ústech u kombinace s léčbou levodopou; muskuloskeletální bolest, jako např. bolest zad a šíje, a artralgie v obou režimech. Tyto nežádoucí účinky nebyly spojeny se zvýšeným výskytem vysazení přípravku.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže v tabulce 1 a 2 podle tříd orgánových systémů a četnosti za použití následujících konvencí: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

##### *Monoterapie*

Níže uvedený tabulkový seznam obsahuje nežádoucí účinky, které byly hlášeny s vyšší incidencí ve studiích kontrolovaných placebem u pacientů, kterým byl podáván rasagilin v dávce 1 mg/den.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
<b>Infekce a infestace</b>		Chřipka		
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>		Kožní karcinom		
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		Leukopenie		
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Alergie		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			Snížená chuť k jídlu	
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Deprese, halucinace*		Impulzivní poruchy*
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy		Cerebrovaskulární příhoda	Serotoninový syndrom*, nadměrná denní spavost a epizody náhlého usnutí*
<b>Poruchy oka</b>		Konjunktivitida		

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Vertigo		
<b>Srdeční poruchy</b>		Angina pectoris	Infarkt myokardu	
<b>Cévní poruchy</b>				Hypertenze*
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Rinitida		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Flatulence		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Dermatitida	Vezikulobulózní vyrážka	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Muskuloskeletální bolest, bolesti šije, artritida		
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Urgentní nucení na močení		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Horečka, malátnost		
*Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků				

### *Kombinovaná terapie*

Nežádoucí účinky zařazené do níže uvedeného seznamu byly hlášeny s vyšší incidencí ve studiích kontrolovaných placebem u pacientů, kterým byl podáván rasagilin v dávce 1 mg/den.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>			Kožní melanom*	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Snížená chuť k jídlu		
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Halucinace*, abnormální sny	Zmatenost	Impulzivní poruchy*
<b>Poruchy nervového systému</b>	Dyskineze	Dystonie, syndrom karpálního tunelu, poruchy rovnováhy	Cerebrovaskulární příhoda	Serotoninový syndrom*, nadměrná denní spavost a epizody náhlého usnutí*
<b>Srdeční poruchy</b>			Angina pectoris	
<b>Cévní poruchy</b>		Ortostatická hypotenze*		Hypertenze*
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Bolest břicha, zácpa, nauzea a zvracení, sucho v ústech		

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Vyrážka		
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*</b>		Artralgie, bolest šije		
<b>Vyšetření</b>		Snížení tělesné hmotnosti		
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>		Pád		
*Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků				

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Ortostatická hypotenze*

V zaslepených, placebem kontrolovaných studiích byla hlášena závažná ortostatická hypotenze u jednoho subjektu (0,3 %) v ramenu s rasagilinem (studie přídatné léčby) a žádný případ v ramenu s placebem. Údaje z klinických hodnocení dále naznačují, že ortostatická hypotenze se nejčastěji vyskytuje v prvních dvou měsících léčby rasagilinem a má tendenci se v průběhu času snižovat.

#### *Hypertenze*

Rasagilin selektivně inhibuje MAO-B a v indikované dávce (1 mg/den) není spojen se zvýšenou senzitivitou vůči tyraminu. V zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (monoterapie a přídatná léčba) nebyly hlášeny případy závažné hypertenze u žádného subjektu v ramenu s rasagilinem. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy zvýšeného krevního tlaku, včetně vzácného výskytu případů závažné hypertenzní krize, u pacientů užívajících rasagilin, přičemž tyto příhody měly souvislost s požitím neznámého množství potravin bohaté na tyramin. Po uvedení přípravku na trh byl hlášen jeden případ zvýšení krevního tlaku u pacienta, který používal oční vazokonstringens tetrahydrozolin-hydrochlorid současně s rasagilinem.

#### *Impulzivní poruchy*

V placebem kontrolované studii monoterapie byl hlášen jeden případ hypersexuality. Během expozice po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky s neznámou četností: nutkavé chování, impulzivní nakupování, dermatilománie, dopaminový dysregulační syndrom, impulzivní poruchy, impulzivní chování, kleptománie, krádeže, obsedantní myšlenky, obsedantně-kompulzivní porucha, stereotypy, hráčství, patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, psychosexuální porucha, sexuálně nevhodné chování. Polovina hlášených případů ICD byla pokládána za případy závažné. Pouze v ojedinělých případech nedošlo v době hlášení k úpravě stavu.

#### *Nadměrná denní spavost a epizody náhlého usnutí*

U pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo jinou dopaminergní terapií se může vyskytnout nadměrná denní spavost (hypersomnie, letargie, sedace, spánkové ataky, somnolence, náhlé usnutí). Podobné schéma nadměrné denní spavosti bylo hlášeno po uvedení rasagilinu na trh. Byly hlášeny případy pacientů léčených rasagilinem a jinými dopaminergními léčivými přípravky, kteří usínali v průběhu běžných každodenních činností. Ačkolí mnoho těchto pacientů hlásilo somnolenci při léčbě rasagilinem s jinými dopaminergními léčivými přípravky, někteří pociťovali nepřítomnost jakýchkoli varovných příznaků, jako je nadměrná ospalost, a domnívali se, že byli bezprostředně před příhodou bdělí. Některé z nežádoucích účinků byly hlášeny více než 1 rok po zahájení léčby.

## *Halucinace*

U Parkinsonovy nemoci se mohou vyskytovat halucinace a zmatenost. Tyto nežádoucí účinky byly v rámci postmarketingového sledování pozorovány také u pacientů s Parkinsonovou nemocí, kteří byli léčeni rasagilinem.

## *Serotoninový syndrom*

V klinických studiích bylo vyloučeno souběžné podávání fluoxetinu nebo fluvoxaminu s rasagilinem, ale bylo umožněno podávání rasagilinu a následujících antidepresiv v těchto dávkách: amitriptylin  $\leq 50$  mg/den, trazodon  $\leq 100$  mg/den, citalopram  $\leq 20$  mg/den, sertralin  $\leq 100$  mg/den a paroxetin  $\leq 30$  mg/den (viz bod 4.5).

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených antidepresivy, meperidinem, tramadolem, methadonem nebo propoxyfenem současně s rasagilinem hlášeny případy potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu spojeného s agitovaností, zmateností, rigiditou, pyrexii a myoklonem.

## *Maligní melanom*

Výskyt kožního melanomu v placebem kontrolovaných klinických studiích byl 2/380 (0,5 %) u skupiny léčené rasagilinem v dávce 1 mg v kombinaci s levodopou oproti výskytu 1/388 (0,3 %) ve skupině s placebem. Další případy maligního melanomu byly hlášeny během období po uvedení na trh. Tyto případy byly ve všech zprávách označeny jako závažné.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Symptomy zaznamenané po předávkování rasagilinem v dávkách v rozmezí 3–100 mg zahrnovaly hypománii, hypertenzní krizi a serotoninový syndrom.

Předávkování může být spojeno s významnou inhibicí MAO-A i MAO-B. Ve studii s podáním jediné dávky byla zdravým dobrovolníkům podána dávka 20 mg/den a v desetidenní studii byla zdravým dobrovolníkům podávána dávka 10 mg/den. Nežádoucí účinky byly mírné nebo středně závažné a nesouvisely s léčbou rasagilinem. Při studii se zvyšováním dávek u pacientů s dlouhodobým podáváním levodopy a podáváním rasagilinu v dávce 10 mg/den byly hlášeny kardiovaskulární nežádoucí účinky (včetně hypertenze a posturální hypotenze), které zmizely po vysazení léčby. Tyto symptomy mohou být podobné příznakům pozorovaným po podávání neselektivních inhibitorů MAO.

### Léčba

Specifické antidotum neexistuje. V případě předávkování je třeba pacienty sledovat a zahájit vhodnou symptomatickou a podpůrnou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsonika, inhibitory monoaminoxidázy typu B

ATC kód: N04BD02

### *Mechanismus účinku*

Prokázalo se, že rasagilin je silným ireverzibilním selektivním inhibitorem MAO-B, který může způsobit zvýšení extracelulárních hladin dopaminu ve striatu. Zvýšená hladina dopaminu a následné zvýšení dopaminergní aktivity pravděpodobně zprostředkovávají příznivé účinky rasagilinu, které byly pozorovány u modelů dopaminergní motorické dysfunkce.

1-aminoindan je aktivním hlavním metabolitem a není inhibitorem MAO-B.

### *Klinická účinnost a bezpečnost*

Účinnost rasagilinu byla zjištěna ve třech studiích: ve studii I při monoterapii a ve studiích II a III při kombinované léčbě s podáváním levodopy.

#### *Monoterapie*

Ve studii I bylo 404 pacientů náhodně zařazeno tak, aby dostávali placebo (138 pacientů), rasagilin v dávce 1 mg/den (134 pacientů) nebo rasagilin v dávce 2 mg/den (132 pacientů) a podávání trvalo 26 týdnů, bez aktivního komparátoru.

V této studii byla hlavním měřítkem účinnosti změna celkového skóre oproti původní hodnotě na stupnici Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, části I-III). Rozdíl mezi průměrnou změnou při porovnání základní hodnoty a hodnoty po 26 týdnech/při ukončení (LOCF, Last Observation Carried Forward) byl statisticky významný (UPDRS, části I-III: pro dávku rasagilinu 1 mg při porovnání s placebem -4,2, 95% interval spolehlivosti [-5,7, -2,7];  $p < 0,0001$ , pro dávku rasagilinu 2 mg při porovnání s placebem -3,6, 95% interval spolehlivosti [-5,0, -2,1];  $p < 0,0001$ ), UPDRS Motor, část II: pro dávku rasagilinu 1 mg při porovnání s placebem -2,7, 95% CI [-3,87, -1,55],  $p < 0,0001$ ; pro dávku rasagilinu 2 mg při porovnání s placebem -1,68, 95% CI [-2,85, -0,51],  $p = 0,0050$ ). Efekt byl zřejmý, i když nedosahoval výrazných hodnot u této populace pacientů s mírným onemocněním. Byl zřejmý signifikantní a přínosný efekt v kvalitě života (jak bylo zhodnoceno stupnicí PD-QUALIF).

#### *Kombinovaná terapie*

Ve studii II byli pacienti náhodně zařazeni tak, aby dostávali placebo (229 pacientů) nebo rasagilin v dávce 1 mg/den (231 pacientů) nebo inhibitor katechol-O-methyltransferázy (COMT), entakapon, v dávce 200 mg spolu s naplánovanými dávkami levodopy (LD)/inhibitoru dekarboxylázy (227 pacientů), po dobu 18 týdnů. Ve studii III byli pacienti náhodně zařazeni tak, aby dostávali placebo (159 pacientů), rasagilin v dávce 0,5 mg/den (164 pacientů) nebo rasagilin v dávce 1 mg/den (149 pacientů). Podávání trvalo 26 týdnů.

V obou studiích byla primárním měřítkem účinnosti změna ze základní hodnoty na nástup účinku léčby, zjištěná porovnáním průměrného počtu hodin, strávených během dne ve stavu „OFF“ (zjištěná pomocí „čtyřadvacetihodinového“ domácího deníku, vyplňovaného 3 dny před každou hodnotící kontrolou).

Ve studii II byl průměrný rozdíl v počtu hodin, strávených během dne ve stavu „OFF“ při porovnání s placebem -0,78 h, 95% interval spolehlivosti [-1,18, -0,39];  $p = 0,0001$ . Průměrný pokles celkové denní doby ve stavu OFF byl podobný ve skupině s podáváním entakaponu (-0,80 h, 95% interval spolehlivosti [-1,20, -0,41];  $p < 0,0001$ ) a ve skupině s podáváním rasagilinu v dávce 1 mg. Ve studii III byl průměrný rozdíl v porovnání s placebem -0,94 h, 95% interval spolehlivosti [-1,36, -0,51];  $p < 0,0001$ . Bylo rovněž zjištěno statisticky významné zlepšení oproti placebo ve skupině s podáváním rasagilinu v dávce 0,5 mg, toto zlepšení však bylo menší. Váha výsledků pro primární cíl („endpoint“) při zjišťování účinnosti byla potvrzena v dalších statistických modelech a byla prokázána ve třech kohortách (ITT, per protocol a pacienti, kteří dokončili studii).

Mezi sekundární měřítka účinnosti patří celkové vyhodnocení zlepšení vyšetřujícím, skóre na dílčí stupnici Activities of Daily Living (ADL) při stavu OFF a stupnici pro vyhodnocení motorických funkcí UPDRS při stavu ON. Ve srovnání s placebem přinášel rasagilin statisticky významné zlepšení.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpce*

Rasagilin je rychle absorbován a dosahuje maximální plazmatické koncentrace ( $C_{\max}$ ) přibližně za 0,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost po podání jedné dávky rasagilinu je přibližně 36 %.

Potrava nemá vliv na  $T_{\max}$  rasagilinu, přestože v případě, že je lék užíván spolu s tučným jídlem, je  $C_{\max}$  snížena přibližně o 60 % a expozice (AUC) snížena přibližně o 20 %. Protože AUC není podstatně narušena, lze rasagilin podávat s jídlem i nalačno.

### *Distribuce*

Střední distribuční objem po podání jediné intravenózní dávky rasagilinu je 243 l. Vazba na plazmatické proteiny po jediné perorální dávce rasagilinu značeného  $^{14}\text{C}$  je přibližně 60 až 70 %.

### *Biotransformace*

Rasagilin před exkrecí prochází téměř úplnou biotransformací v játrech. Metabolismus rasagilinu postupuje dvěma hlavními cestami: N-dealkylace a/nebo hydroxylace, kterými vzniká: 1-aminoindan, 3-hydroxy-N-propargyl-1-aminoindan a 3-hydroxy-1-aminoindan. Pokusy *in vitro* ukazují, že obě cesty metabolismu rasagilinu jsou závislé na systému cytochromu P450, přičemž hlavním izoenzymem, který se účastní metabolismu rasagilinu, je CYP1A2. Bylo rovněž zjištěno, že konjugace rasagilinu a jeho metabolitů je hlavní metabolickou eliminační cestou, kterou vznikají glukuronidy. Pokusy provedené *ex vivo* a *in vitro* prokazují, že rasagilin není ani inhibítozem, ani induktorem hlavních enzymů CYP450 (viz bod 4.5).

### *Eliminace*

Po perorálním podání rasagilinu značeného  $^{14}\text{C}$  dochází k eliminaci na prvním místě prostřednictvím moči (62,6 %) a na druhém místě stolicí (21,8 %), přičemž celkově se zachytí 84,4 % dávky za období 38 dní. Méně než 1 % rasagilinu se vyloučí močí v nezměněné podobě.

### *Linearita/nelinearita*

Farmakokinetika rasagilinu je u pacientů s Parkinsonovou nemocí při dávkách v rozmezí 0,5–2 mg lineární. Jeho terminální poločas je 0,6–2 hodiny.

### Charakteristika při podávání pacientům

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se hodnota AUC zvýšila o 80 % a hodnota  $C_{\max}$  se zvýšila o 38 %. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se hodnota AUC zvýšila o 568 % a hodnota  $C_{\max}$  o 83 % (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetické vlastnosti rasagilinu u pacientů s lehkou ( $\text{CL}_{\text{cr}}$  50–80 ml/min) a středně těžkou ( $\text{CL}_{\text{cr}}$  30–49 ml/min) poruchou funkce ledvin byly podobné jako u zdravých subjektů.

#### *Starší pacienti*

Věk má u starších pacientů (>65 let) malý vliv na farmakokinetiku rasagilinu (viz bod 4.2).

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Rasagilin nemá genotoxický potenciál *in vivo* a v některých *in vitro* systémech používajících bakterie nebo hepatocyty. Při metabolické aktivaci rasagilin způsoboval zvýšení chromozomových aberací při koncentracích s nadměrnou cytotoxicitou, které při použití v klinických podmínkách nejsou dosažitelné.

Rasagilin nebyl karcinogenní u potkanů při systémové expozici dosahující 84–339 násobku předpokládané plazmatické expozice u lidí při dávce 1 mg/den. U myši byl pozorován zvýšený výskyt kombinovaných bronchiolárních/alveolárních adenomů a/nebo karcinomů při systémových expozicích dosahujících 144–213 násobků předpokládané plazmatické expozice u lidí při dávce 1 mg/den.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrystalická celulóza

Kukuřičný škrob

Předbobtnalý škrob (kukuřičný)

Mastek

Natrium-stearyl-fumarát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al-Al blistr, průhledný PVC/PE/PVdC-Al blistr

Velikost balení: 7, 10, 28, 30, 60, 100 tablet

HDPE obal na tablety s PP dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem obsahujícím vysoušedlo (silikagel)

Velikost balení: 30 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

27/591/15-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. 12. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 3. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 2. 2021