

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ralago 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, mírně bikonvexní tablety, o průměru 7 mm, se zkosenými hranami, mohou být viditelné tmavší skvrny.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů není třeba měnit dávku (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

Rasagilin je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba se použití rasagilinu vyhnout. 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 body 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

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

##### *Pediatrická populace*

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

## Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Ralago 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 monoaminoxidázy (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 užívání rasagilinu s jinými léčivými přípravky

Je třeba vyvarovat se souběžného užívání 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 užívání rasagilinu a dextromethorfanu nebo sympatomimetik, jako například přípravků k dekonesci nosní a ústní sliznice nebo léčivých přípravků k léčbě nachlazení obsahujících efedrin nebo pseudoefedrin, se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### *Souběžné užívání 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 užívání 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 občasná, 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 objevit impulzivní poruchy (impulse control disorder, ICD). Podobná hlášení ICD byla zaznamenána po uvedení rasagilinu na trh. Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodu možného rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, že u pacientů léčených rasagilinem se mohou rozvinout behaviorální symptomy impulzivních poruch, včetně případů kompulzí, obsesivních myšlenek, patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, impulzivního chování a nutkavého utrácení nebo 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. 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 rasagilinem 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 užívání pethidinu a inhibitorů MAO, včetně jiného selektivního inhibitoru MAO-B. Souběžné podávání rasagilinu a pethidinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

### Sympatomimetika

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

### SNRI, SSRI, tricyklická a tetracyklická antidepresiva

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

Souběžné užívání 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 užívání SSRI, SNRI, tricyklických/tetracyklických antidepresiv a inhibitorů MAO. Proto se s ohledem na MAO inhibiční aktivitu rasagilinu mají antidepresiva podávat 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 by plazmatické hladiny rasagilinu u pacientů-kuřáků mohly 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 několikanásobném 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, aby terapeutické koncentrace rasagilinu způsobovaly 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 byl rasagilin podáván jako přídatná terapie k dlouhodobé léčbě levodopou, 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 expozičních 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 přídatné terapie k podávání 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). Užívání rasagilinu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

### Kojení

Neklinické údaje naznačují, že rasagilin inhibuje sekreci 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 nemají 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 nenabydou dostatečných 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 zvýšená somnolence nebo nové epizody usínání v průběhu každodenních činností (např. při sledování televize, spolujždě 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 mají 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, vertigo a chřipka (chřipka a rinitida) v monoterapii; dyskineze, ortostatická hypotenze, pád, bolest břicha, nauzea, 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 |
|---|-------------|----------------|------------|------------|
| Infekce a infestace   |             | Chřipka        |            |            |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) |             | Kožní karcinom |            |            |
| Poruchy krve a lymfatického systému                                     |             | 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 |  | Cévní mozková příhoda   | Serotoninový syndrom*, nadměrná denní spavost a epizody náhlého usnutí* |
| <b>Poruchy oka</b>  |              | Konjunktivitida                                  |                         |   |
| <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, bolest 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                 |              |  |                         |   |

#### *Přídavná terapie*

Nežádoucí účinky zařazené do níže uvedeného tabulkového 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>  | <i>Velmi časté</i> | <i>Časté</i>   | <i>Méně časté</i>     | <i>Není známo</i>   |
|--|--------------------|--|-----------------------|---|
| <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 | Cévní mozková 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>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 těžká ortostatická hypotenze u jednoho subjektu (0,3 %) ve skupině s rasagilinem (studie přídatné léčby) a žádný případ ve skupině 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 spojován se zvýšenou senzitivitou vůči tyraminu. V zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (monoterapie a přídatná léčba) nebyly hlášeny případy těžké hypertenze u žádného subjektu ve skupině s rasagilinem. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů užívajících rasagilin hlášeny případy zvýšeného krevního tlaku, včetně vzácného výskytu případů závažné hypertenzní krize v souvislosti s požitím neznámého množství potravin bohatých na tyramin. Po uvedení přípravku na trh byl hlášen jeden případ zvýšeného krevního tlaku u pacienta, který používal oční vazokonstringens tetryzolin-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, kompulzivní nakupování, dermatilománie, dopaminový dysregulační syndrom, impulzivní poruchy, impulzivní chování, kleptománie, krádeže, obsedantní myšlenky, obsedantně-kompulzivní porucha, stereotypie, 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 zotavení.

#### *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. Ačkoli 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 choroby se mohou vyskytovat halucinace a zmatenost. Tyto příznaky byly v rámci postmarketingového sledování pozorovány také u pacientů s Parkinsonovou chorobou, 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 souběžně 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Symptomy zaznamenané po předávkování rasagilinem v dávkách v rozmezí 3 mg až 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 bylo zdravým dobrovolníkům podáno 20 mg/den a v desetidenní studii byla zdravým dobrovolníkům podávána dávka 10 mg/den. Nežádoucí účinky byly mírného nebo středního stupně a nesouvisely s léčbou rasagilinem. Při studii se zvyšováním dávek u pacientů s dlouhodobým podáváním přípravku levodopa 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 inhibítozem 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.

l-aminoindan je aktivním hlavním metabolitem a není inhibítozem MAO-B.

## Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost rasagilinu byla zjištěna ve třech studiích: ve studii I v monoterapii a ve studiích II a III v přídatné léčbě s levodopou.

### *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).

### *Přídatná 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 „čtyřicetihodinového“ 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 hod., 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 hod., 95% interval spolehlivosti [-1,20, -0,41],  $p < 0,0001$ ) vůči skupině s podáváním rasagilinu v dávce 1 mg. Ve studii III byl průměrný rozdíl v porovnání s placebem -0,94 hod., 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 cílový parametr 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 inhibitorem, 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 dávce v rozmezí 0,5-2 mg lineární. Jeho terminální poločas je 0,6-2 hodiny.

## 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 osob.

## 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 chromozomálních aberací při koncentracích s nadměrnou cytotoxicitou, které při použití v klinických podmínkách nejsou dosažitelné.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrytalická celulóza, (E 460)  
Předbobtnalý kukuřičný škrob (typ 1500)  
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)  
Mastek (E 553b)  
Kyselina stearová

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

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

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistry hliník (OPA/Al/PVC)/hliník: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84 a 90 tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.  
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

27/518/15-C

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

Datum první registrace: 14. 10. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 9. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

31. 5. 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).