

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ralago, 1 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 1 mg rasagiliini (rasagiliinhemitartraadina).

INN. *Rasagilinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kergelt kaksikkumerad, kaldservadega, võimalike nähtavate täppidega, 7 mm läbimõõduga tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Idiopaatilise Parkinsoni tõve (PD) ravi monoteerapiana (ilma levodopata) või lisaravimina (koos levodopaga) täiskasvanutel, kellel esinevad toimetõpu tajuga fluktuatsioonid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Rasagiliini soovitatav annus on 1 mg (üks Ralago tablett) üks kord ööpäevas, mida võetakse koos levodopaga või ilma.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Rasagiliin on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3). Mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb rasagiliini kasutamist vältida. Kerge maksakahjustusega patsientide ravis rasagiliiniga tuleb olla ettevaatlik. Juhul, kui patsientidel kerge maksakahjustus progresseerub mõõdukaks, tuleb rasagiliini manustamine lõpetada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja kasutada erilisi ettevaatusabinõusid.

Lapsed

Ralago ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Puudub Ralago asjakohane kasutus lastel parkinsonismi korral.

Manustamisviis

Suukaudne.

Ralago't võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne ravi teiste monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega (sh käsimüügiravimid ja loodustooted, nt naistepuna) või petidiiniga (vt lõik 4.5). Vähemalt 14 päeva peab mööduma ravi lõpetamisest rasagiliiniga, enne kui võib alustada ravi MAO inhibiitorite või petidiiniga.

Raske maksakahjustus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasagiliini samaaegne kasutamine koos teiste ravimpreparaatidega

Rasagiliini samaaegset kasutamist koos fluoksetiini või fluvoksamiiniga tuleb vältida (vt lõik 4.5). Vähemalt viis nädalat peab mööduma ravi lõpetamisest fluoksetiiniga, enne kui võib alustada ravi rasagiliiniga. Vähemalt 14 päeva peab mööduma ravi lõpetamisest rasagiliiniga, enne kui võib alustada ravi fluoksetiini või fluvoksamiiniga.

Rasagiliini ei soovitata kasutada samaaegselt koos dekstrometorfaani või sümpatomimeetikumidega, mida sisaldavad näiteks nasaalsed ja oraalsed dekongestandid, samuti koos külmetushaiguste korral kasutatavate ravimitega, mis sisaldavad efedriini või pseudoefedriini (vt lõik 4.5).

Rasagiliini samaaegne kasutamine koos levodopaga

Kuna rasagiliin võimendab levodopa toimet, võivad levodopa kõrvaltoimed ägeneda ja olemasolev düskineesia süveneda. Levodopa annuse vähendamine võib seda kõrvaltoimet leevendada.

Rasagiliini samaaegsel kasutamisel koos levodopaga on teatatud hüpotensioonist tekitavatest toimetest. Parkinsoni tõvega patsiendid on hüpotensiooni toime suhtes eriti tundlikud olemasolevate kõndimisraskuste tõttu.

Dopaminergilised toimed

Päevane liigunisuus ja ootamatu uinumise episoodid

Rasagiliin võib põhjustada päevast uimasust, unisust ja aeg-ajalt, eriti kui seda kasutatakse koos teiste dopaminergiliste ravimitega, uinumist igapäevategevuste ajal. Patsiente tuleb sellest teavitada ja neile tuleb soovitada olla ravi ajal rasagiliiniga autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlik. Patsiendid, kellel on esinenud unisus ja/või ootamatu uinumise episoodid, peavad vältima autojuhtimist või masinate käsitlemist (vt lõik 4.7).

Impulsikontrolli häired

Dopamiini agoniste ja/või dopaminergilisi ravimeid saavatel patsientidel võivad tekkida impulsikontrolli häired. Sarnaseid teateid impulsikontrolli häirete kohta on saadud ka rasagiliini turuletulekujärgsel kasutamisel. Patsiente tuleb regulaarselt jälgida impulsikontrolli häirete tekke suhtes. Patsiendid ja hooldajad peavad olema teadlikud rasagiliiniga ravitud patsientidel täheldatud impulsikontrolli häirete käitumuslikest sümptomitest, sh kompulsioonid ehk sundkäitumine, obsessiivsed mõtted, patoloogiline hasartmängurlus, libiido suurenemine, hüperseksuaalsus, impulsiivne käitumine ning kompulsivne kulutamine või ostmine.

Melanoom

Melanoomi haigusjuhtude esinemine kliiniliste uuringute käigus ajendas kaaluma võimalikku seotust rasagiliiniga. Kogutud andmed annavad alust väita, et suurem risk haigestuda nahavähki (mitte ainult melanoomi) on seotud Parkinsoni tõvega, mitte ühegi konkreetse ravimiga. Kõik naha haiguslikud muutused peaks üle vaatama spetsialist.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi alustamisel rasagiliiniga olla ettevaatlik. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb rasagiliini kasutamist vältida. Juhul, kui patsientidel kerge maksakahjustus progresseerub mõõdukaks, tuleb rasagiliini manustamine lõpetada (vt lõik 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

MAO inhibiitorid

Rasagiliin on vastunäidustatud koos teiste MAO inhibiitoritega (sh käsimüügiravimid ja loodustooted, nt naistepuna), sest esineb mitteselektiivse MAO inhibeerimise risk, mis võib viia hüpertensiivse kriisini (vt lõik 4.3).

Petidiin

Petidiini samaaegsel kasutamisel koos MAO inhibiitoritega, kaasa arvatud teise selektiivse MAO-B inhibiitoriga on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. Rasagiliini ja petidiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Sümpatomimeetikumid

MAO inhibiitorite puhul on olnud teateid koostoimetest samaaegsel kasutamisel koos sümpatomimeetiliste ravimitega. Seepärast, arvestades rasagiliini MAO inhibeerivat aktiivsust, ei soovitata samaaegselt kasutada rasagiliini koos sümpatomimeetikumidega, mida sisaldavad nasaalsed ja oraalset dekongestandid, samuti külmetushaiguste korral kasutatavate ravimitega, mis sisaldavad efedriini või pseudoefedriini (vt lõik 4.4).

Dekstrometorfaan

On olnud teateid koostoimetest dekstrometorfaani ja mitteselektiivsete MAO inhibiitorite samaaegsel kasutamisel. Seepärast, arvestades rasagiliini MAO inhibeerivat aktiivsust, ei soovitata samaaegselt kasutada rasagiliini ja dekstrometorfaani (vt lõik 4.4).

SSRI-d, SNRI-d, tri- ja tetratsükliilised antidepressandid

Samaaegset rasagiliini ja fluoksetiini või fluvoksamiini kasutamist tuleb vältida (vt lõik 4.4).

Vaata lõigus 4.8 samaaegset rasagiliini ja selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI-d)/ selektiivsete serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI-d) kasutamist kliinilistes uuringutes.

SSRI-de, SNRI-de, tritsükliiliste ja tetratsükliiliste antidepressantide samaaegsel kasutamisel MAO inhibiitoritega on esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid. Seetõttu tuleb rasagiliini MAO inhibeerivat toimet arvestades kasutada antidepressante ettevaatlikult.

CYP1A2 aktiivsusele toimet avaldavad ained

In vitro metabolismi uuringud on näidanud, et tsütokroom P450 1A2 (CYP1A2) on peamine ensüüm, mis vastutab rasagiliini metabolismi eest.

CYP1A2 inhibiitorid

Rasagiliini ja tsiprofloksatsiini (CYP1A2 inhibiitor) samaaegne kasutamine suurendas rasagiliini AUC-d 83% võrra. Rasagiliini ja teofüllini (CYP1A2 substraat) samaaegne kasutamine ei mõjutanud kummagi ravimi farmakokineetikat. Seega võivad tugevad CYP1A2 inhibiitorid muuta rasagiliini plasmakontsentratsiooni ja neid tuleb manustada ettevaatlikult.

CYP1A2 indutseerijad

Suitsetavatel patsientidel on risk rasagiliini plasmakontsentratsiooni langemiseks, sest seda indutseerib metaboliseeriv ensüüm CYP1A2.

Muud tsütokroom P450 isoensüümid

In vitro uuringud näitasid, et rasagiliin kontsentratsioonis 1 µg/ml (võrdne kontsentratsiooniga, mis on 160 korda suurem kui keskmine C_{max} ~ 5,9–8,5 ng/ml Parkinsoni tõve patsientidel pärast 1 mg

rasagiliini korduvat annustamist) ei inhibeerinud tsütokroom P450 isoensüüme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP4A. Need tulemused viitavad sellele, et rasagiliini terapeutilised kontsentratsioonid ei sekku tõenäoliselt kliiniliselt oluliselt nende ensüümide substraatidesse (vt lõik 5.3).

Levodopa ja teised Parkinsoni tõve ravimid

Parkinsoni tõvega patsientidel, kes said rasagiliini lisaravina kroonilisele levodopa ravile, ei esinenud levodopa ravi kliiniliselt olulist toimet rasagiliini kliirensile.

Rasagiliini ja entakapooni samaaegne kasutamine suurendas rasagiliini suukaudset kliirensit 28% võrra.

Türamiini/rasagiliini koostoime

Viie türamiiniuuringu andmed (vabatahtlikel ja Parkinsoni tõvega patsientidel) koos koduse vererõhu jälgimise andmetega pärast sööki (464 patsienti, keda raviti rasagiliiniga annuses 0,5 või 1 mg ööpäevas või platseeboga lisaravina levodopale 6 kuu vältel ilma türamiini piiramiseta) ning fakt, et puudusid teated türamiini/rasagiliini koostoimete kohta kliinilistes uuringutes, mis viidi läbi ilma türamiini piiramiseta, viitavad sellele, et rasagiliini võib kasutada ohutult ilma türamiini piiramiseta toidus.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasagiliini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida rasagiliini kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Mittekliinilised uuringud näitavad, et rasagiliin inhibeerib prolaktiini sekretsiooni ja võib seega inhibeerida laktatsiooni.

Ei ole teada, kas rasagiliin eritub rinnapiima. Rasagiliini manustamisel rinnaga toitmise ajal tuleb olla ettevaatlik.

Fertiilsus

Puuduvad andmed rasagiliini toime kohta inimese fertiilsusele. Mittekliinilised uuringud näitavad, et rasagiliin ei avalda toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsientidel, kellel esineb unisust/ootamatu uinumise episoodide, võib rasagiliin mõjutada tugevalt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet.

Patsiente tuleb hoiatada, et nad oleksid ettevaatlikud ohtlike masinatega töötamisel, sh mootorsõiduki juhtimisel, kuni on kindlad, et rasagiliinil ei ole ebasoodsat mõju nendele tegevustele.

Rasagiliiniga ravi saavaid patsiente, kellel esinevad unisus ja/või ootamatu uinumise episoodid, tuleb teavitada, et nad peavad vältima autojuhtimist või tegevusi, mille puhul tähelepanu vähenemine võib panna neid ennast või teisi tõsise vigastuse või surma ohtu (nt masinate käsitlemine), kuni nad on saanud piisava kogemuse rasagiliini ja teiste dopaminergiliste ravimitega hindamaks, kas see avaldab negatiivset toimet nende vaimsele ja/või motoorsele tegevusele.

Juhul kui mis tahes ajal ravi jooksul esineb suurenenud unisust või uusi uinumiseepisoodide igapäevategevuste juures (nt teleri vaatamine, autos sõitmine kaassõitjana jne), ei tohi patsiendid autot juhtida ega osaleda potentsiaalselt ohtlikes tegevustes.

Kui patsientidel on enne rasagiliini kasutamist varem esinenud unisust ja/või nad on uinunud ette hoiatamata, ei tohi nad ravi ajal juhtida autot, käsitseda masinaid ega töötada kõrgustes.

Patsiente tuleb hoiatada võimalikest aditiivsetest toimetest rahustavate ravimpreparaatide, alkoholi või muude kesknärvisüsteemi depressantide (nt bensodiasepiinid, antipsühhootikumid, antidepressandid) võtmisel kombinatsioonis rasagiliiniga või rasagiliini plasmakontsentratsiooni suurendavate ravimite (nt tsiprofloksatsiin) samaaegsel võtmisel (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes Parkinsoni tõvega patsientidel olid monoterapia korral kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu, depressioon, vertiigo ja gripp (külmetus ja riniit); levodopa kasutamisel lisaravimina düskineesia, ortostaatiline hüpotensioon, kukkumine, kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine ning suukuivus; mõlema raviskeemi korral lihas-skeleti valu, nagu selja- ja kaelavalu ning artralgia. Neid kõrvaltoimeid ei seostatud ravimi kasutamise lõpetamise sagenemisega.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud allpool tabelites 1 ja 2 organsüsteemi klassi ja esinemissageduse konventsiooni kohaselt järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Monoterapia

Allpool toodud loend tabelina sisaldab kõrvaltoimeid, mis esinesid suurema sagedusega platseebokontrolliga uuringutes patsientidel, kes said rasagiliini 1 mg ööpäevas

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Gripp		
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)		Nahakartsinoom		
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia		
Immuunsüsteemi häired		Allergia		
Ainevahetus- ja toitumishäired			Söögiisu vähenemine	
Psühhiaatrilised häired		Depressioon, hallutsinatsioonid*		Impulsi kontrolli häired*
Närvisüsteemi häired	Peavalu		Tserebrovaskulaarne atakk	Serotoniinisündroom*, päevane liigunus ja ootamatu uinumise episoodid*
Silma kahjustused		Konjunktiviit		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo		
Südame häired		Stenokardia	Müokardiinfarkt	
Vaskulaarsed häired				Hüpertensioon*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Riniit		
Seedetrakti häired		Kõhupuhitus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Dermatiit	Vesikobullosne lööve	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihask-skeleti valu, kaelavalu, artriit		

Neerude ja kuseteede häired		Uriinipakitsus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Palavik, halb enesetunne		
*Vt lõiku „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“				

Lisaravi

Allpool toodud loend tabelina sisaldab kõrvaltoimeid, mis esinesid suurema sagedusega platseebokontrolliga uuringutes patsientidel, kes said rasagiliini 1 mg ööpäevas.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sh tsüstid ja polüübid)			Naha melanoom*	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu vähenemine		
Psühhiaatrilised häired		Hallutsinatsioonid*, ebatavalised unenäod	Segasus	Impulsi kontrolli häired*
Närvisüsteemi häired	Düskineesia	Düstoonia, karpaalkanali sündroom, tasakaaluhäired	Tserebrovaskulaarne atakk	Serotoniinisündroom*, päevane liigunus ja ootamatu uinumise episoodid*
Südame häired			Stenokardia	
Vaskulaarsed häired		Ortostaatiline hüpotensioon*		Hüpertensioon*
Seedetrakti häired		Kõhuvalu, kõhukinnisus, iiveldus ja oksendamine, suukuivus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Artralgia, kaelavalu		
Uuringud		Kehakaalu langus		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Kukkumine		
*Vt lõiku „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“				

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ortostaatiline hüpotensioon

Pimendatud platseebokontrolliga uuringutes teatati raskest ortostaatilise hüpotensioonist ühel rasagiliini rühma (uuringud kasutamise kohta lisaravimina) patsiendil (0,3%), platseebo rühmas ei teatatud ühestki juhust. Lisaks viitavad kliiniliste uuringute andmed, et ortostaatiline hüpotensioon esineb kõige sagedamini rasagiliini ravi kahe esimese kuu jooksul ja kaldub aja jooksul vähenema.

Hüpertensioon

Rasagiliin inhibeerib selektiivselt MAO-B-d ja seda ei seostata türamiini suurenenud selektiivsusega näidustatud annuse (1 mg ööpäevas) korral. Pimendatud platseebokontrolliga uuringutes (monoteraapia ja lisaravi) ei teatatud raskest hüpertensioonist ühelgi rasagiliini rühma patsiendil. Turuletulekujärgsel perioodil on rasagiliini võtvatel patsientidel teatatud vererõhu tõusust, sh harvaesineva tõsise hüpertensiivse kriisi juhtudest, mis olid seotud teadmata koguste rikkalikult

türamiini sisaldavate toiduainete tarbimisega. Turuletulekujärgsel perioodil täheldati rasagiliini kasutamise ajal ühte vererõhu tõusu juhtu patsiendil, kes kasutas silmaveresoonte ahendajat tetrahüdrosoliinvesinikkloriidi.

Impulsikontrolli häired

Monoteraapia platseebokontrolliga uuringus teatati ühest hüperseksuaalsuse juhust. Turuletulekujärgselt teatati järgmistest, teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimetest: sundkäitumine, sundostlemine, dermatillomaania, dopamiini regulatsioonihäirete sündroom, impulsikontrolli häire, impulsiivne käitumine, kleptomaania, vargus, obsessiivsed mõtted, obsessiiv-kompulsiivne häire, stereotüüpia, hasartmängurlus, patoloogiline hasartmängurlus, libiido suurenemine, hüperseksuaalsus, psühhoseksuaalne häire, kohatu seksuaalne käitumine. Pooled teatatud impulsikontrolli häiretest hinnati tõsisteks. Ainult üksikud teatatud juhud ei olnud teatamise ajaks leevenenud.

Päevane liigunisuus ja ootamatu uinumise episoodid

Päevane liigunisuus (hüpersomnia, letargia, sedatsioon, unehood, unisus, ootamatu uinumine) võib esineda dopamiini agonistidega ravitavatel ja/või muud dopaminergilist ravi saavatel patsientidel. Sarnastest päevase liigunisuuse juhtudest on teatatud rasagiliini turuletulekujärgsel kasutamisel. Teatatud on juhtudest, kus rasagiliini ja muude dopaminergiliste ravimpreparaatidega ravitud patsiendid uinuvad igapäevaste tegevuste käigus. Kuigi paljud neist patsientidest teatasid unisusest rasagiliini või muude dopaminergiliste ravimpreparaatide kooskasutamise ajal, täheldasid mõned, et neil ei esinenud mingeid hoiatusmärke, nt äärmuslikku uimasust, ja arvasid, et nad olid ärkvel vahetult enne haigusjuhtu. Mõnest neist juhtudest on teatatud rohkem kui 1 aasta pärast ravi alustamist.

Hallutsinatsioonid

Parkinsoni tõvega seostatakse hallutsinatsioonide ja segasuse sümptomeid. Neid sümptomeid on turuletulekujärgsel perioodil täheldatud ka rasagiliiniga ravitud Parkinsoni tõvega patsientidel.

Serotoniinisündroom

Rasagiliini kliinilistes uuringutes ei olnud lubatud fluoksetiini või fluvoksamiini ja rasagiliini samaaegne kasutamine, kuid rasagiliini uuringutes olid lubatud järgmised antidepressandid ja annused: amitriptüliin ≤ 50 mg ööpäevas, trasodoon ≤ 100 mg ööpäevas, tsitalopraam ≤ 20 mg ööpäevas, sertraliin ≤ 100 mg ööpäevas ja paroksetiin ≤ 30 mg ööpäevas (vt lõik 4.5).

Turuletulekujärgsel perioodil on samaaegselt rasagiliiniga antidepressante, meperidiini, tramadooli, metadooni või propoksüfeeni saanud patsiendid teatanud potentsiaalselt eluohtlikust serotoniinisündroomist, mida seostati agiteerituse, segasuse, rigiidsuse, pürekxia ja müokloonusega.

Maliigne melanoom

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes oli ravirühmas, kus osalejad said lisaravina levodopale 1 mg rasagiliini, nahamelanoomi esinemissagedus 2/380 (0,5%) vs 1/388 (0,3%) juhtu platseebo rühmas. Turuletulekujärgselt teatati täiendavalt maliigsete melanoomide esinemisjuhtudest. Kõigis teadetes peeti neid juhte tõsisteks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Sümptomid, mida on kirjeldatud pärast rasagiliini üleannustamist vahemikus 3 mg...100 mg, on hüpomania, hüpertensiivne kriis ja serotoniinisündroom.

Üleannustamist võib seostada nii MAO-A kui ka MAO-B olulise inhibeerimisega. Ühekordse annuse uuringus said terved vabatahtlikud 20 mg ööpäevas ja kümnepäevases uuringus said terved

vabatahtlikud 10 mg ööpäevas. Kõrvaltoimed olid kerged või mõõdukad ja mitte seotud rasagiliini raviga. Kestval levodopa ravil patsientide annuse suurendamise uuringus, keda raviti rasagiliiniga annuses 10 mg ööpäevas, teatati kardiovaskulaarsetest kõrvaltoimetest (kaasa arvatud hüpertensioon ja posturaalne hüpotensioon), mis lahenesid pärast ravi katkestamist. Need sümptomid meenusid neid, mis esinevad mitteselektiivsete MAO inhibiitorite korral.

Ravi

Spetsiifilist antidooti pole. Üleannustamise korral tuleb patsiente jälgida ja alustada sobiva sümptomaatilise ning toetava raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Parkinsonismivastased ained, monoamiini oksüdaasi B (MAO-B) inhibiitorid, ATC-kood: N04BD02.

Toimemehhanism

On näidatud, et rasagiliin on tugev, pöördumatu MAO-B selektiivne inhibiitor, mis võib suurendada dopamiini ekstratsellulaarset taset striatumis. Tõusnud dopamiini tase ja sellest tulenev suurenenud dopaminergiline aktiivsus vahendavad tõenäoliselt rasagiliini soodsaid toimeid, mida on näha dopaminergilise motoorse häire mudelites.

Põhiline aktiivne metaboliit on l-aminoindaan ning see ei ole MAO-B inhibiitor.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rasagiliini efektiivsus tõestati kolmes uuringus: monoterapias I uuringus ja lisaravina levodopale II ja III uuringus.

Monoterapia:

I uuringus randomiseeriti 404 patsienti saama platseebot (138 patsienti), rasagiliini 1 mg ööpäevas (134 patsienti) või rasagiliini 2 mg ööpäevas (132 patsienti) ja neid raviti 26 nädala vältel, aktiivne võrdlusravim puudus.

Selles uuringus oli primaarseks efektiivsuse näitajaks muutus võrreldes esialgsega unifitseeritud Parkinsoni tõve hindamiskaala (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS, osad I...III) tulemustes. Erinevus keskmises muutuses algest kuni 26. nädalani/lõpetamiseni (*Last Observation Carried Forward*, LOCF - viimane ülekantud vaatlus) oli statistiliselt oluline (UPDRS, osad I...III: 1 mg rasagiliini jaoks võrreldes platseeboga -4,2, 95% CI [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$; 2 mg rasagiliini jaoks võrreldes platseeboga -3,6, 95% CI [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$, UPDRS Motor, osa II: 1 mg rasagiliini võrreldes platseeboga -2,7, 95% CI [-3,87, -1,55], $p < 0,0001$; 2 mg rasagiliini võrreldes platseeboga -1,68, 95% CI [-2,85, -0,51], $p = 0,0050$). Toime sellel kerge haigusvormiga patsientide grupil oli ilmne, ent tagasihoidlik. Oluline ning soodne toime avaldus elukvaliteedi osas (vastavalt PD-QUALIF skaala hinnangule).

Lisaravi:

II uuringus randomiseeriti patsiendid saama platseebot (229 patsienti) või rasagiliini 1 mg ööpäevas (231 patsienti) või katehool-O-metüültransferaasi (COMT) inhibiitorit entakapooni 200 mg, mida võeti koos ettenähtud levodopa (LD)/dekarboksülaasi inhibiitori annustega (227 patsienti) ja neid raviti 18 nädala vältel. III uuringus randomiseeriti patsiendid saama platseebot (159 patsienti), rasagiliini 0,5 mg ööpäevas (164 patsienti) või rasagiliini 1 mg ööpäevas (149 patsienti) ja neid raviti 26 nädala vältel.

Mõlemas uuringus oli efektiivsuse primaarseks näitajaks keskmise „OFF” tundide arvu muutus raviperioodil päevas, võrreldes esialgsega („OFF” seisund päevas määrati 24-tunni päevikutest, mida täideti 3 päeva jooksul enne igat hindamisvisiiti).

II uuringus oli keskmine erinevus „OFF” seisundis veedetud tundide arvus võrreldes platseeboga -0,78 h, 95% CI [-1,18, -0,39], $p=0,0001$. Keskmine päevane „OFF” aja vähenemine oli entakapooni rühmas (-0,80 h, 95% CI [-1,20, -0,41], $p<0,0001$) sarnane sellega, mis esines 1 mg rasagiliini rühmas. III uuringus oli keskmine erinevus võrreldes platseeboga -0,94 h, 95% CI [-1,36, -0,51], $p<0,0001$. Samuti esines statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseeboga 0,5 mg rasagiliini rühmas, kuid selle ulatus oli väiksem. Nende tulemuste paikapidavust esmase tulemusnäitaja osas on kinnitatud statistiliste lisamudelite seeriaga ja näidatud kolmes kohordis (ITT, protokoll kohta ja lõpetajad). Efektiivsuse sekundaarseteks näitajateks olid uuringu läbiviija poolne üldise paranemise hinnang, igapäevategevuste (*Activities of Daily Living*, ADL) allskaala tulemused „OFF” seisundis ja UPDRS motoorse skaala tulemused „ON” seisundis. Rasagiliin andis statistiliselt olulist kasu võrreldes platseeboga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Rasagiliin imendub kiiresti, plasma maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse ligikaudu 0,5 tunniga. Ühekordse rasagiliini annuse absoluutne biosaadavus on ligikaudu 36%.

Toit ei mõjuta rasagiliini T_{max} -i, kuigi C_{max} ja ekspositsioon (AUC) vähenevad vastavalt ligikaudu 60% ja 20%, kui ravimit võetakse koos suure rasvasisaldusega toiduga. Kuna AUC-d ei mõjutata oluliselt, võib rasagiliini võtta koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Pärast ühekordset intravenooset rasagiliini annust on keskmine jaotusruumala 243 l. Pärast ühekordset suukaudset 14C-ga märgistatud rasagiliini manustamist on plasma sidumine ligikaudu 60...70%.

Biotransformatsioon

Enne eritumist läbib rasagiliin maksas peaaegu täieliku biotransformatsiooni. Rasagiliini metabolism kulgeb kahel peamisel teel: N-dealküleerimine ja/või hüdroksüleerimine, mille tulemuseks on 1-aminoindaan, 3-hüdroksü-N-propargüül-1-aminoindaan ja 3-hüdroksü-1-aminoindaan. *In vitro* eksperimendid viitavad sellele, et mõlemad rasagiliini metabolismi teed sõltuvad tsütokroom P450 süsteemist, CYP1A2 on peamine isoenüüm, mis osaleb rasagiliini metabolismis. Samuti leiti, et rasagiliini ja tema metaboliitide konjugatsioon on peamiseks eliminatsiooni teeks, mille tulemuseks on glükuroniidid. *Ex vivo* ja *in vitro* uuringud näitavad, et rasagiliin ei ole peamiste CYP450 ensüümide inhibiitor ega indutseerija (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast 14C-ga märgistatud rasagiliini suukaudset manustamist esines eliminatsioon peamiselt uriiniga (62,6%) ja sekundaarselt roojaga (21,8%), 38 päeva jooksul elimineeriti kokku 84,4% annusest. Alla 1% rasagiliinist eritub uriiniga muutumatul kujul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Parkinsoni tõvega patsientidel on rasagiliini farmakokineetika lineaarne annuses 0,5...2 mg. Tema terminaalne poolväärtusaeg on 0,6...2 tundi.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega isikutel tõusid AUC ja C_{max} vastavalt 80% ja 38%. Mõõduka maksakahjustusega isikutel tõusid AUC ja C_{max} vastavalt 56,8% ja 83% (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Rasagiliini farmakokineetilised omadused kerge (CL_{cr} 50...80 ml/min) ja mõõduka (CL_{cr} 30...49 ml/min) neerukahjustusega isikutel olid samasugused kui tervetel isikutel.

Eakad

Vanus avaldab väikest mõju rasagiliini farmakokineetikale eakatel (> 65 aastased) (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rasagiliin ei omanud genotoksilisi toimeid *in vivo* ja mitmetes *in vitro* uuringutes bakteritel ega hepatotsüütidel. Metaboliidi aktivatsioonil indutseeris rasagiliin kromosoomaberratsioonide sagenemise ülepiirilise toksilisusega kontsentratsioonides, mis ei ole kliinilises situatsioonis kasutatavad.

Rasagiliinil ei ilmnenud kartsinogeenset toimet rottidel läbi viidud süsteemse ekspositsiooni uuringutes, kus kasutati 84...339 korda suuremaid plasmakontsentratsioone võrreldes inimesel kasutatava annusega 1 mg ööpäevas. Hiirtel sedastati kombineeritud bronhiolaarse/alveolaarse adenoomi ja/või kartsinoomi sageduse suurenemist süsteemse ekspositsiooni kasutamisel kontsentratsioonides, mis ületasid inimesel kasutatava annuse (1 mg ööpäevas) puhul saavutatava plasmakontsentratsiooni 144...213 korda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Eelželatiniseeritud maisitärklis (tüüp 1500)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Talk (E553b)
Steariinhape

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium(OPA/Al/PVC)/alumiinium blistrid: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84 või 90 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

889615

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.10.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.10.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2020