

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TREPAR® 1 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her tablet etkin madde olarak 1 mg rasajiline eşdeğer 1,56 mg rasajilin mesilat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz-beyaza yakın renkli, düz yuvarlak tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

TREPAR®, Parkinson hastalığının tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Rasajilin, günde bir kez 1 mg dozda oral olarak verilir.

##### Uygulama şekli:

Besinlerle birlikte veya tek başına alınabilir. Bir bardak su ile alınmalıdır.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozda değişiklik gerekli değildir.

##### Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda rasajilin kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.). Orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda rasajilin kullanımından kaçınılmalıdır. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda rasajilin ile tedaviye başlarken dikkatli olunmalıdır. Hafif karaciğer yetmezliğinden orta şiddette karaciğer yetmezliğine ilerleme gösteren hastalarda rasajilin kesilmelidir (bkz. bölüm 4.4. ve 5.2.).

**Pediyatrik popülasyon:**

Güvenlilik ve etkililik üzerine yeterli veri bulunmadığından rasajilinin 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde kullanımı önerilmemektedir.

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalar için dozda değişiklik gerekli değildir. ( bkz. Bölüm 5.2.)

**4.3 Kontrendikasyonlar**

TREPAR® aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

- Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda (bkz. bölüm 6.1).
- Diğer monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri (reçetesiz satılan tıbbi ve doğal ürünler dahil, örn: St. John's Wort) veya petidin ile beraber kullanım durumunda kontrendikedir.(bkz. bölüm 4.5). Rasajilinin kesilmesi ve MAO inhibitörleri veya petidin ile tedaviye başlanması arasında en az 14 gün geçmelidir.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Rasajilin ve diğer tıbbi ürünlerin birlikte kullanımı**

Rasajilin ile beraber fluoksetin veya fluvoksamin kullanımından kaçınmak gerekir (bkz. bölüm 4.5). Fluoksetinin kesilmesi ve rasajilin ile tedaviye başlanması arasında en az beş hafta geçmelidir. Rasajilinin kesilmesi ve fluoksetin veya fluvoksamin ile tedaviye başlanması arasında en az 14 gün geçmelidir.

Rasajilin ve dekstrometorfan veya sempatomimetiklerin (efedrin veya psödoefedrin içeren nazal ve oral dekonjestanlar veya soğuk algınlığı ilaçları gibi) birlikte kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

**Rasajilin ve levodopanin birlikte kullanımı**

Rasajilin levodopanin etkisini artırdığından, levodopa ile ilişkili advers etkilerde artış olabilir ve önceden var olan diskinezi şiddetlenebilir. Levodopanin dozunu azaltmak bu yan etkiyi düzeltebilir.

Rasajilin levodopa ile birlikte alındığında, hipotansif etki raporlamaları olmuştur. Özellikle Parkinson hastalığı olan kişiler, mevcut olan yürüme zorluğuna bağlı olarak hipotansiyondan kaynaklanan advers etkilere yatkındırlar.

### Dopaminerjik etkiler

#### *Gündüz aşırı uykululuğu (GAU) ve ani uyku başlangıcı (SOS) epizodları*

Rasajilin gündüz uykululuğu, somnolans ve diğer dopaminerjik ilaçlarla birlikte kullanıldığı zaman, günlük yaşam aktiviteleri sırasında ara sıra uykuya dalmaya neden olabilir. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve rasajilin tedavisi sırasında araç ya da makine kullanırken dikkatli olmaları önerilmelidir. Uyku hali ve/veya ani uyku atağı yaşayan hastalar araç ya da makine kullanmaktan kaçınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.7).

#### *Dürtü kontrol bozuklukları*

Dopamin agonistleri ve/veya dopaminerjik ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda dürtü kontrolü bozuklukları meydana gelebilir. Rasajilin için de pazarlama sonrası yapılan, benzer dürtü kontrolü bozukluğu bildirimleri bulunmaktadır. Hastalar düzenli olarak dürtü kontrol bozukluklarının gelişimine karşın, izlenmelidir. Hastalar ve bakıcılar, kompülsiyon, obsesif düşünceler, patolojik kumar, libido artışı, hiperseksüalite, dürtüsel davranış ve kompülsif para harcama veya alışveriş dahil dürtü kontrolü bozukluklarının davranışsal semptomları hakkında bilgilendirilmelidirler.

### Melanoma

Klinik geliştirme programı sırasında melanoma vakalarının ortaya çıkması melanoma vakaları ile rasajilin arasında bağlantı olabileceği düşüncesine yol açmıştır. Toplanan veriler belli bir ilacın değil, Parkinson hastalığının yüksek deri kanseri (sadece melanoma değil) riski ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Herhangi bir şüpheli deri lezyonu, uzman bir doktor tarafından değerlendirilmelidir.

### Karaciğer yetmezliği

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda rasajilin tedavisine başlarken dikkatli olmak gerekir. Orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda rasajilin kullanımından kaçınılmalıdır. Hafif karaciğer yetmezliğinden orta düzeyde karaciğer yetmezliğine ilerleme gösteren hastalarda rasajilin kesilmelidir (bkz. bölüm 5.2).

## **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

### MAO inhibitörleri

Hipertansif krizlere yol açabilecek selektif olmayan MAO inhibisyonu riski olabileceğinden, rasajilin diğer MAO inhibitörleri (reçetesiz satılan tıbbi ve doğal ürünler dahil, örn. St. John Wort) ile birlikte kullanımı kontrendikedir. (bkz. bölüm 4.3).

### Petidin

Diğer selektif MAO-B inhibitörleri dahil MAO inhibitörleri ve petidinin eş zamanlı kullanımında ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Rasajilin ve petidinin eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

### Sempatomimetikler

MAO inhibitörleri ile sempatomimetik ilaçların eş zamanlı kullanımında ilaç etkileşim bildirimleri olmuştur. Rasajilinin MAO inhibitör etkisi sebebiyle, rasajilin ve sempatomimetiklerin (efedrin veya psödoefedrin içeren soğuk algınlığı ilaçları ile nazal ve oral dekonjestanların içeriğinde yer alan sempatomimetikler gibi) eş zamanlı verilmesi tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.4).

### Dekstrometorfan

Dekstrometorfan ve selektif olmayan MAO inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımında ilaç etkileşim bildirimleri olmuştur. Rasajilinin MAO inhibitör etkisi sebebiyle, rasajilin ve dekstrometorfanın eş zamanlı verilmesi tavsiye edilmez (bkz.bölüm 4.4).

### SNRI' lar, SSRI' lar, trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar

Rasajilin ile fluoksetin veya fluvoksaminin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz.bölüm 4.4).

Klinik çalışmalarda, rasajilin ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar)/selektif serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörlerinin (SNRI'lar) eş zamanlı kullanımı için bölüm 4.8'e bakınız.

SSRI' lar, SNRI' lar, trisiklik, tetrasiklik antidepresanlar ile MAO inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımında ciddi advers etkiler bildirilmiştir. Rasajilinin MAO inhibitör etkisi sebebiyle, antidepresanlar dikkatle kullanılmalıdır.

### CYP1A2 aktivitesini etkileyen ajanlar

*In vitro* metabolizma çalışmaları, rasajilinin metabolizmasından sorumlu olan ana enzimin P4501A2 (CYP1A2) olduğunu göstermiştir.

### *CYP1A2 inhibitörleri*

Rasajilin ve siprofloksasinin (CYP1A2'nin bir inhibitörü) birlikte uygulanması rasajilinin EAA (eğri altındaki alan) değerini % 83 artırmıştır. Rasajilin ve teofilinin (CYP1A2'nin bir substratı) birlikte uygulanması her iki ürünün de farmakokinetiğini etkilememiştir.

Güçlü CYP1A2 inhibitörleri rasajilin plazma düzeylerini değiştirebilirler ve bu sebeple dikkatle verilmeleri gerekir.

#### *CYP1A2 indükleyicileri*

Sigara içen hastalarda, metabolize edici CYP1A2 enziminin indüklenmesine bağlı olarak rasajilinin plazma seviyelerinde azalma riski bulunmaktadır.

#### Diğer sitokrom P450 izoenzimleri

*İn vitro* çalışmalar, rasajilinin 1 µg/ml konsantrasyonda (ortalama C<sub>maks</sub> değerinin 160 katına eşittir ~ rasajilinin 1 mg çoklu dozundan sonra Parkinson hastalarında 5.9-8.5 ng/ml) sitokrom P450 izoenzimlerini (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ve CYP4A) inhibe etmediğini göstermiştir. Bu sonuçlar, rasajilinin terapötik konsantrasyonlarının bu enzimlerin substratlarıyla klinik olarak anlamlı bir etkileşime sebep olmasının beklenmediğini göstermektedir (bkz. bölüm 5.3.).

#### Levodopa ve diğer Parkinson hastalığı tedavi ürünleri

Adjuvan tedavi olarak kronik levodopa tedavisi almakta olan Parkinson hastalarında, levodopa tedavisinin rasajilin klirensi üzerinde klinik olarak anlamlı etkisine rastlanmamıştır.

Rasajilin ve entakaponun eş zamanlı uygulanması rasajilinin oral klirensini % 28 artırmıştır.

#### *Tiramin/rasajilin etkileşimi*

Tiraminle yapılan beş çalışmanın (gönüllülerde ve Parkinson hastalarında) sonuçları, kan basıncının yemeklerden sonra evde monitorize edilmesinin (altı ay boyunca tiramin kısıtlaması olmaksızın, levodopaya destek tedavisi/yardımcı olarak, günde 0.5 veya 1 mg rasajilin veya plasebo ile tedavi edilmiş olan 464 hastanın) sonuçlarıyla birlikte ve tiramin kısıtlaması olmadan yürütülen klinik çalışmalarda tiramin/rasajilin etkileşimine ilişkin hiçbir bildirim olmaması; rasajilinin diyete bağlı tiramin kısıtlamaları olmadan güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi C'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Hastalar TREPAPAR<sup>®</sup> tedavisi sırasında hamile kalırlarsa veya hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına haber vermelidirler.

### **Gebelik dönemi**

Rasajilinin gebelikte kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik sırasında ilaç tedavisinin faydaları fetüste meydana gelebilecek muhtemel riske karşı değerlendirilmelidir. TREPAP<sup>®</sup> gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Deneyisel verilere göre, rasajilin prolaktin salımını inhibe etmektedir ve bu nedenle emzirmeyi inhibe edebilir. Rasajilinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Emzirme döneminde verilmemelidir.

### **Üreme yeteneği/ Fertilite**

İnsanlarda fertilite üzerine rasajilin ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Rasajilin uyku hali veya ani uyku atakları yaşayan hastalarda araç ve makine kullanma yeteneğini önemli derecede etkileyebilir.

Hastalar, rasajilinin kendilerini olumsuz etkilemediğinden yeterince emin olana kadar motorlu taşıtlar dahil tehlikeli makineleri kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

Rasajilin ile tedavi edilen ve uyku hali ve/veya ani uyku atakları yaşayan hastalar, mental ve/veya motor performansın olumsuz etkilenmesi açısından rasajilinin ve diğer dopaminerjik ilaçlar ile yeterli deneyim kazanana kadar, araç kullanmaktan ya da kendileri veya başkaları için ciddi yaralanma ya da ölüm riski taşıyan faaliyetlerden (örn. makine kullanımı) kaçınmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Hastaların, tedavileri devam ederken, herhangi bir zamanda uyku hali ya da günlük yaşam aktiviteleri sırasında (örn. televizyon izleme, otomobille seyahat etme vb.) uykuya dalma atakları artarsa, araç kullanmamaları ve tehlikeli olabilecek aktivitelere katılmamaları gerekir.

Hastalar rasajilin kullanımı öncesi, herhangi bir uyarı olmaksızın; uyku hali ve/veya ani uyku atakları geçirmişse, tedavi sırasında araç ve makine kullanmamalı ya da yüksekte çalışmamalıdır.

Hastalar rasajilinle kombine kullanılan sedatif ilaç, alkol ya da diğer merkezi sinir sistemi depresanlarının (örn. benzodiazepinler, antipsikotikler, antidepresanlar) veya plazma düzeyini arttıran ilaçlarla (örn. siprofloksasin) eş zamanlı rasajilin kullanımının olası aditif etkisi açısından uyarılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

##### Güvenlilik profili özeti

Parkinson hastalığı bulunan kişilerde gerçekleştirilen klinik çalışmalarda en yaygın bildirilen istenmeyen etkiler aşağıdaki şekildedir:

Monoterapide baş ağrısı, depresyon, vertigo ve grip (influenza ve rinit); levodopa ile adjuvan tedavide diskinezi, ortostatik hipotansiyon, düşme, abdominal ağrı, bulantı ve kusma ve ağız kuruluğu; her iki tedavi rejiminde de kas-iskelet ağrıları, sırt ve boyun ağrısı ve artralji; eşlik eden levodopa tedavisi olmaksızın adjuvan tedavide periferik ödem, düşme, artralji, öksürük ve insomniayı içermiştir. Bu istenmeyen etkiler, tedavinin artan kesilme oranı ile ilişkili değildir.

##### İstenmeyen etkilerin tablolanmış listesi

İstenmeyen etkiler Tablo 1, 2 ve 3 olarak sistem organ sınıfı ve sıklık sıralamasına göre aşağıda verilmektedir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ). bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor)

##### **Monoterapi**

Aşağıdaki liste günde 1 mg rasajilin alan hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda daha yüksek insidansla bildirilen advers etkileri içermektedir.

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Çok yaygın</b>	<b>Yaygın</b>	<b>Yaygın olmayan</b>	<b>Bilinmiyor</b>
<b>Enfeksiyon ve enfestasyonlar</b>		İnfluenza		
<b>İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kist ve polipler dahil)</b>		Deri karsinomu		
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>		Lökopeni		
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>		Alerji		
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>			Azalan iştah	

<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>		Depresyon, Halüsinasyonlar*		Dürtü kontrol bozuklukları*
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Baş ağrısı		Serebrovasküler hasar	Serotonin sendromu*, Gündüz aşırı uykululuk (GAU) ve ani uyku başlangıcı (SOS) epizodları
<b>Göz hastalıkları</b>		Konjunktivit		
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>		Vertigo		
<b>Kardiyak hastalıklar</b>		Anjinapektoris	Miyokardiyal enfarktüs	
<b>Vasküler hastalıklar</b>				Hipertansiyon*
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>		Rinit		
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>		Flatulans		
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>		Dermatit	Vezikülobüllöz döküntü	
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>		Kas-iskelet, boyun ağrısı, artrit		
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>		Ani idrar sıkışması		
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>		Ateş, halsizlik		

\* İstenmeyen etkiler için “Seçili advers reaksiyonların tanımı” bölümüne bakınız.



### Levodopa ile Adjuvan Tedavi

Aşağıdaki liste, günde 1 mg rasajilin alan hastalarla yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda daha yüksek insidansla bildirilen advers etkileri içermektedir.

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Çok yaygın</b>	<b>Yaygın</b>	<b>Yaygın olmayan</b>	<b>Bilinmiyor</b>
<b>İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kist ve polipler dahil)</b>			Deri melanoma*	
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>		Azalan iştah		
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>		Halüsinasyonlar*, Anormal rüyalar	Konfüzyon	Dürtü kontrol bozuklukları*
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Diskinezi	Distoni, Karpal tünel sendromu, Denge bozuklukları	Serebrovasküler hasar	Serotonin sendromu*, Gündüz aşırı uykululuk (GAU) ve ani uyku başlangıcı (SOS) epizodları
<b>Kardiyak hastalıklar</b>			Anjina pektoris	
<b>Vasküler hastalıklar</b>		Ortostatik hipotansiyon*		Hipertansiyon*
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>		Karın ağrısı, Konstipasyon, Bulantı ve kusma, Ağız kuruluğu		
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>		Döküntü		
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>		Artralji, Boyun ağrısı		
<b>Araştırmalar</b>		Kilo kaybı		
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>		Düşme		

\* İstenmeyen etkiler için “Seçili advers reaksiyonların tanımı” bölümüne bakınız.

*Eşlik eden levodopa tedavisi olmaksızın adjuvan tedavi*

Aşağıdaki liste, günde 1 mg rasajilin alan hastalarla yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda daha yüksek insidansla bildirilen advers etkileri içermektedir.

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Çok yaygın</b>	<b>Yaygın</b>	<b>Yaygın olmayan</b>	<b>Bilinmiyor</b>
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>		Baş dönmesi, Baş ağrısı, İnsomnia		
<b>Kardiyak hastalıklar</b>		Ortostatik hipotansiyon		
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>		Üst solunum yolları enfeksiyonu, Öksürük		
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>		Bulantı		
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>		Sırt ağrısı, Artralji		
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>		Periferik ödem		
<b>Yaralanma ve zehirlenme</b>		Düşme		

#### Seçili advers reaksiyonların tanımı

##### *Ortostatik hipotansiyon*

Kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, rasajilin kolunda (ek çalışmalar) bir hastada (%0,3) ciddi ortostatik hipotansiyon bildirilmiş olup aynı etki plasebo kolunda gözlenmemiştir. Ayrıca klinik çalışma verisi ortostatik hipotansiyonun, rasajilin tedavisinin sıklıkla ilk iki aynda meydana geldiğini ve zamanla azalma eğilimi gösterdiğini ileri sürmektedir.

### *Hipertansiyon*

Rasajilin seçici olarak MAO-B enzimini inhibe eder ve endikasyon dozunda (1 mg/gün), tiramin duyarlılığı artışı ile ilişkili değildir. Kör, plasebo kontrollü çalışmalarda (monoterapi ve adjuvan tedavis) rasajilin kolunda hiçbir hastada şiddetli hipertansiyon bildirilmemiştir. Pazarlama sonrası dönemde, rasajilin kullanan hastalarda, tiramin bakımından zengin yiyeceklerin bilinmeyen miktarda alınımıyla ilişkilendirilen seyrek, ciddi hipertansif kriz vakaları dahil, kan basıncında yükselme bildirilmiştir. Pazarlama sonrası dönemde, rasajilin kullanırken oftalmik vazokonstriktör tetrahidrozolin hidroklorür de kullanan bir hastada hipertansiyon bildirilmiştir.

### *Dürtü kontrol bozuklukları*

Plasebo kontrollü bir monoterapi çalışmasında bir hiperseksüalite vakası bildirilmiştir. Pazarlama sonrası kullanımda aşağıdaki etkiler bilinmeyen sıklıkta bildirilmiştir: Kompulsiyonlar, kompulsif alışveriş, dermatilomani, dopamin disregülasyon sendromu, dürtü kontrol bozukluğu, dürtüsel davranış, kleptomani, hırsızlık, obsesif düşünceler, obsesif-kompulsif bozukluk, stereotipi, kumar oynama, patolojik kumar, libido artışı, hiperseksüalite, psikoseksüel bozukluk, uygunsuz cinsel davranış. Bildirilen DKB olgularının yarısı ciddi olarak değerlendirilmiştir. Bildirilen olguların yalnızca tek vakaları bildirim zamanında düzelmemişti.

### *Gündüz aşırı uykululuğu (GAU) ve ani uyku başlangıcı (SOS) epizodları*

Dopamin agonistleri ve/veya diğer dopaminerjik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda gündüz aşırı uykululuğu (hipersomni, letarji, sedasyon, uyku atakları, somnolans, ani uyku başlangıcı) ortaya çıkabilir. Pazarlama sonrası dönemde rasajilin ile benzer bir aşırı gündüz uykululuğu paterni bildirilmiştir.

Rasajilinle ve diğer dopaminerjik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda günlük yaşam aktiviteleri sırasında uykuya dalma olguları bildirilmiştir. Bu hastaların bir kısmı rasajilin ile birlikte diğer dopaminerjik ilaçları kullanırken uyku hali bildirmekle birlikte, bazıları aşırı uyku hali gibi uyarı işaretlerinin olmadığını hissederek olaydan hemen sonra farkına vardıklarını düşünmüştür. Bu olayların bazıları tedavinin başlangıcından en az 1 yıl sonra bildirilmiştir.

### *Halüsinasyonlar*

Parkinson hastalığı halüsinasyon ve konfüzyon semptomları ile ilişkilidir. Pazarlama sonrası deneyimlerde bu semptomlar rasajilin ile tedavi edilen Parkinson hastalarında da gözlemlenmiştir.

### *Serotonin sendromu*

Rasajilin ile yapılan klinik çalışmalarda fluoksetin veya fluvoksaminin rasajilin ile birlikte kullanımına izin verilmez, ancak aşağıda yer alan antidepresanların ve dozların, rasajilin klinik çalışmalarında kullanımlarına izin verilmiştir: amitriptilin  $\leq 50$  mg/gün, trazodon  $\leq 100$  mg/gün, sitalopram  $\leq 20$  mg/gün, sertralin  $\leq 100$  mg/gün ve paroksetin  $\leq 30$  mg/gün.(Bkz. Bölüm 4.5.)

Pazarlama sonrası dönemde, antidepresanlar, meperidin, tramadol, metadon veya propoksifen ile eş zamanlı rasajilin kullanan hastalarda ajitasyon, konfüzyon, rijidite, pireksi ve miyokloni ile ilişkili, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden serotonin sendromu olguları bildirilmiştir.

### *Malign melanom*

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda deride melanom görülme insidansı, levodopa ve 1 mg rasajilin tedavisi grubunda 2/380 (% 0,5), plasebo grubunda 1/388 (%0,3) bulunmuştur. Pazarlama sonrası dönemde ek malign melanom vakaları bildirilmiştir. Bu olgular tüm bildirimlerde ciddi olarak değerlendirilmiştir.

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı: TREPAP' ın 3 mg ile 100 mg arasında değişen dozlarda doz aşımı sonrası bildirilen semptomlar; hipertansif kriz ve serotonin sendromunu içermektedir.

Doz aşımı MAO-A ve MAO-B'nin anlamlı inhibisyonu ile ilişkilendirilebilir. Bir tek doz çalışmasında sağlıklı gönüllüler günde 20 mg ve on günlük bir çalışmada sağlıklı gönüllüler günde 10 mg almıştır. Advers etkiler hafif veya orta düzeydedir ve rasajilin tedavisi ile ilişkili değildir. Kronik levodopa tedavisinde olan ve günde 10 mg rasajilin ile tedavi edilen hastalarda yapılan bir doz titrasyon çalışmasında, tedavinin kesilmesinden sonra düzelen kardiyovasküler advers etkilere (hipertansiyon ve postural hipotansiyon dahil) ait bildirimler olmuştur. Bu semptomlar selektif olmayan MAO inhibitörleriyle gözlemlenenlere benzeyebilir.

Spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımı halinde hastalar izlenmeli, uygun destekleyici tedavi başlatılmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-Parkinson İlaçlar, Monoaminoksidaz - B inhibitörü

ATC kodu: N04BD02

*Etki mekanizması:*

Rasajilinin striatumdaki ekstraselüler dopamin düzeylerinde bir artışa neden olabilen güçlü ve irreversibl bir MAO-B selektif inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Rasajilinin dopaminerjik motor disfonksiyon modellerinde görülen yararlı etkileri, olasılıkla yüksek dopamin düzeyi ve sonrasında artmış dopaminerjik aktivite aracılığıyla oluşmaktadır.

1-Aminoindan aktif bir ana metabolittir ve bir MAO-B inhibitörü değildir.

*Klinik çalışmalar:*

*Monoterapi:*

Çalışma I' de, 404 hasta; plasebo (138 hasta), günde 1 mg rasajilin (134 hasta) veya günde 2 mg rasajilin (132 hasta) almaları için rastgele seçilmiş ve 26 hafta boyunca tedavi edilmişlerdir. Aktif bir karşılaştırma ajanı yoktur.

Bu çalışmada primer etkililik ölçümü, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS, bölüm I-III) toplam puanında başlangıca göre değişimdir. Başlangıç ile 26. hafta/çalışma sonuna kadar ortalama değişim arasındaki fark (LOCF - Son Gözlemin ileri Taşınması) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (UPDRS, bölüm I-III: Rasajilin 1 mg ile plasebo karşılaştırması -4,2, %95 GA [-5,7, -2,7]; p<0,0001; rasajilin 2 mg ile plasebo karşılaştırması -3,6, %95 GA [-5,0, -2,1]; p<0,0001, UPDRS Motor, bölüm II: Rasajilin 1 mg ile plasebo karşılaştırması -2,7, %95 GA [-3,87, -1,55], p<0,0001; rasajilin 2 mg ile plasebo karşılaştırması -1,68, %95 GA [-2,85, -0,51], p=0,0050). Hafif dereceli hastalığı olan hasta popülasyonunda orta dereceli olmakla birlikte etkisi kanıtlanmıştır. Yaşam kalitesi üzerinde (PD-QUALIF ölçeği ile değerlendirilen) anlamlı ve yararlı etkisi vardır.

*Adjuvan Tedavi*

Çalışma II' de hastalar, plasebo (229 hasta), günde 1 mg rasajilin (231 hasta) veya levodopa (LD)/dekarboksilaz inhibitörünün planlanan dozları ile birlikte 200 mg COMT inhibitörü olan entakapon almaları için rastgele seçilmiş ve 18 hafta boyunca tedavi edilmişlerdir. Çalışma III' te hastalar, plasebo (159 hasta), günde 0.5 mg rasajilin (164 hasta) veya günde 1 mg rasajilin (149 hasta) almak üzere rastgele seçilmiş ve 26 hafta boyunca tedavi edilmişlerdir.

Her iki çalışmada da etkinliğin primer ölçüsü, başlangıçtan tedavi süresince gün boyunca “OFF” durumunda geçirilen ortalama süredeki değişiklik olmuştur (değerlendirme muayenelerinin her birinden önce 3 günde tamamlanan “24 saatlik” ev günlüklerinden belirlenmiştir).

Çalışma II’ de plasebo ile karşılaştırıldığında “OFF” durumunda geçirilen süredeki ortalama değişiklik -0.78 saat bulunmuştur ( $p=0.0001$ ). Entakapon grubunda OFF süresindeki 0.80 saatlik ortalama toplam günlük azalma 1 mg rasajilin grubunda gözlenen ile benzer olmuştur. Çalışma III’ te plasebo ile karşılaştırıldığında ortalama değişiklik -0.94 saat bulunmuştur ( $p<0.0001$ ).

Etkinliğin sekonder ölçütleri muayene eden tarafından düzelmelerin global değerlendirmelerini (OFF döneminde Günlük Yaşam Aktiviteleri (ADL) alt ölçeği ve ON döneminde UPDRS motor skorları) içermektedir. Rasajilin plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fayda göstermiştir.

Çalışma IV, eşlik eden levodopa tedavisi olmaksızın TREPAPAR 1 mg’ı dopamin agonistlerine eşlik eden tedavi olarak araştıran 18 haftalık bir çift kör, randomize, plasebo kontrollü, paralel grup çalışmasıdır. Hastalara  $\geq 30$  gün süreyle stabil dozda, ancak Parkinson hastalığının semptomlarını kontrol etmek için yeterli olmayan dozlarda dopamin agonist (ropinirol, ortalama 8 mg/gün veya pramipeksol, ortalama 1.5 mg/gün) tedavisi uygulanmıştır.

Çalışma IV’ de 321 hastaya rasgele şekilde plasebo (162 hasta) veya TREPAPAR 1 mg/gün (159 hasta) verilmiş ve hastalar başlangıç sonrası değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Parkinson hastalığının ortalama süresi yaklaşık 2 yıl (aralık: 0.1 ila 14.5 yıl) idi.

Birincil etkililik ölçüsü, Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) [zihinsel aktivite (Bölüm I) + günlük yaşam aktiviteleri (ADL) (Bölüm II) + motor fonksiyon (Bölüm III)] toplam skorunda başlangıçtan değişikti.

Çalışma IV’ de TREPAPAR 1 mg, birincil etkililik ölçümünde plasebodan üstün bulunmuştur.

Çalışma IV’ deki Toplam UPDRS Skorunda Değişiklik:

	Başlangıç skoru	Başlangıçtan sonlanıma kadar değişim skoru*	p-değerine karşılık plasebo
Plasebo	29.8	-1.2	---
TREPAPAR 1 mg	32.1	-3.6	0.012

\*Başlangıçtan itibaren negatif değişiklik, UPDRS artışına işaret etmektedir.

UPDRS' nin münferit alt ölçeklerinin ikincil sonlanım değerlendirmesi, TREPAP' ın UPDRS skoru üzerindeki genel etkisinden ağırlıklı olarak UPDRS Bölüm III motor alt ölçeğinin ilgili olduğunu göstermektedir.

Çalışma IV' deki Sekonder Etkililik Ölçümleri:

	<b>Başlangıç (skor)</b>	<b>Başlangıçtan sonlanıma kadar değişim skoru*</b>
<b>UPDRS Bölüm II ADL (Günlük Yaşam Aktiviteleri) alt ölçek skoru</b>		
Plasebo	7.9	0.4
TREPAP 1 mg	8.6	-0.3
<b>UPDRS Bölüm III Motor alt ölçek skoru</b>		
Plasebo	20.4	-1.2
TREPAP 1 mg	22.2	-3.7

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Kadın ve erkeklerde farmakokinetik profili benzerdir.

### Emilim:

Rasajilin hızla absorbe edilir ve doruk plazma konsantrasyonuna ( $C_{maks}$ ) yaklaşık 0.5 saatte ulaşır. Tek bir rasajilin dozunun mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 36'dır. Besinler rasajilin  $T_{maks}$  değerini etkilememekle beraber, rasajilin çok yağlı bir yemekle birlikte alındığında  $C_{maks}$  ve eğri altı alan (EAA) değerleri sırasıyla yaklaşık % 60 ve % 20 oranlarında azalır. EAA değeri anlamlı olarak etkilenmediği için, rasajilin yemeklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

### Dağılım:

Tek bir i.v. rasajilin dozu sonrasında ortalama dağılım hacmi 243 litredir:  $^{14}C$  ile işaretlenmiş tek bir oral rasajilin dozu sonrasında, plazma protein bağlanması, yaklaşık % 60 ile % 70'tir.

### Biyotransformasyon:

Rasajilin karaciğerde tama yakın biyotransformasyona uğrar. Rasajilin metabolizması iki ana yoldan ilerler: 1-aminoindan, 3-hidroksi-N-proparjil-1 aminoindan ve 3-hidroksi-1-aminoindan sağlamak için N-dealkilasyon ve/veya hidroksialkilasyon. *In vitro* deneylere göre, rasajilin metabolizmasının her iki etki yolu da sitokrom P450 sistemine bağımlıdır ve CYP1A2, rasajilin metabolizmasında yer alan ana izoenzimdir. Rasajilin ve metabolitlerinin konjugasyonunun, glükuronatları meydana getirmek üzere ana eliminasyon yolu olduğu da görülmüştür. Ex vivo ve in vitro deneylerle rasajilin majör CYP450 enzimlerinin inhibitörü ya da indükleyicisi olmadığı gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.5).

### Eliminasyon:

<sup>14</sup>C ile işaretlenmiş rasajilinin oral olarak verilmesinden sonra, primer olarak idrar yoluyla (% 62.6) ve sekonder olarak feçesle (% 21.8) eliminasyon gerçekleşmiştir ve dozun toplam % 84.4'ü 38 günlük bir dönemde elimine edilmiştir. Rasajilinin % 1'inden azı, idrar yoluyla değişmeden atılmıştır.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Rasajilin farmakokinetiği 0.5-2 mg doz aralığında doğrusaldır. Sonlanma yarı ömrü 0.6-2 saattir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda EAA ve C<sub>maks</sub> değerleri sırasıyla % 80 ve % 38 artmıştır. Orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda EAA ve C<sub>maks</sub> değerleri sırasıyla % 568 ve % 83 artmıştır (bkz. bölüm 4.4).

#### Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Hafif (Kl<sub>R</sub> 50-80 ml/dakika) ve orta düzeyde (Kl<sub>R</sub> 30-49 ml/dakika) böbrek yetmezliği olan hastalarda, rasajilinin farmakokinetik özellikleri sağlıklı kişilerdekine benzerdir.

#### Geriatrik hastalar:

Yaş, rasajilinin farmakokinetik özellikleri üzerinde önemsiz etkiye sahiptir (bkz. bölüm 4.2).

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Güvenlilik farmakolojisinin konvansiyonel çalışmalarına (yinelenen doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenite, üreme ve gelişim), dayanan klinik öncesi veriler insanlara yönelik özel bir tehlikenin ortaya çıkmadığını göstermiştir.

Rasajilin, bakteri veya hepatosit kullanılan çeşitli *in vitro* ve *in vivo* sistemlerde genotoksik potansiyel göstermemiştir. Rasajilin, aktif metabolit varlığında, klinik kullanım koşullarında erişilemeyen aşırı sitotoksik konsantrasyonlarda kromozomal anomali artışı induklemiştir.

Sistemik olarak rasajiline maruz kalan sıçanlarda (insanlarda günde 1 mg doz uygulandığında beklenen plazma düzeylerinin 84-339 katı) rasajilin karsinojen etki oluşturmamıştır. Sistemik uygulamaya maruz kalan farelerde, (insanlarda günde 1 mg doz uygulandığında beklenen plazma düzeylerinin 144-213 katı) kombine bronşiyal/alveolar adenom ve/veya karsinomun insidansının arttığı gözlenmiştir.



## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol

Mısır nişastası

Prejelatinize nişasta

Susuz kolloidal silika

Stearik asit

Talk

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajında saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

30 tablet içeren Alüminyum folyo - Alüminyum poliamid folyo blister ve karton kutu ambalaj.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156

34885 Sancaktepe/İstanbul

Telefon: (0216) 398 10 63

Faks: (0216) 398 10 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2016/151

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 21.03.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**