

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasagilin Glenmark, 1 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 1 mg rasagiliny (w postaci rasagiliny winianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie tabletki, z wytłoczonym oznakowaniem „771” po jednej stronie i „G” po drugiej stronie, o średnicy około 8 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rasagilin Glenmark jest wskazany u dorosłych w leczeniu idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w leczeniu wspomagającym (z lewodopą) u pacjentów z wahaniami skuteczności lewodopy w wyniku efektu wyczerpania dawki.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka rasagiliny to 1 mg (jedna tabletki produktu leczniczego Rasagilin Glenmark) raz na dobę, przyjmowana z lewodopą lub bez lewodopy.

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Stosowanie rasagiliny jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Należy unikać stosowania rasagiliny u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie rasagiliny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Jeśli łagodne zaburzenia czynności wątroby nasila się do stopnia umiarkowanego, należy przerwać podawanie rasagiliny (patrz punkt 4.4 i 5.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie jest konieczne stosowanie specjalnych środków ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rasagilin Glenmark u dzieci i młodzieży. Stosowanie produktu leczniczego Rasagilin Glenmark u dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Parkinsona nie jest właściwe.

### Sposób podawania

#### Do stosowania doustnego.

Produkt leczniczy Rasagilin Glenmark można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne leczenie innymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (w tym produktami leczniczymi i roślinnymi wydawanymi bez recepty, na przykład zawierającymi ziele dziurawca) lub petydyną (patrz punkt 4.5). Musi upłynąć co najmniej 14 dni między odstawieniem rasagiliny a rozpoczęciem leczenia inhibitorami MAO lub petydyną.

Rasagilina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Jednoczesne stosowanie rasagiliny z innymi produktami leczniczymi

Należy unikać jednoczesnego stosowania rasagiliny i fluoksetyny lub fluwoksaminy (patrz punkt 4.5). Musi upłynąć co najmniej pięć tygodni między odstawieniem fluoksetyny a rozpoczęciem leczenia rasagiliną. Musi upłynąć co najmniej 14 dni między odstawieniem rasagiliny a rozpoczęciem leczenia fluoksetyną lub fluwoksaminą.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rasagiliny i dekstrometorfanu lub sympatykomimetyków, takich jak wchodzące w skład produktów leczniczych zmniejszających przekrwienie błony śluzowej podawanych do nosa i doustnie, albo produktów leczniczych stosowanych w przeziębieniu zawierających efedrynę lub pseudoefedrynę (patrz punkt 4.5).

#### *Jednoczesne stosowanie rasagiliny i lewodopy*

Rasagilina wzmacnia działanie lewodopy, dlatego może dojść do nasilenia działań niepożądanych lewodopy i nasilenia występującej wcześniej dyskinezy. Zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić te działania niepożądane.

Zgłaszano przypadki działania hipotensyjnego podczas jednoczesnego stosowania rasagiliny i lewodopy. Pacjenci z chorobą Parkinsona są szczególnie podatni na działania niepożądane związane z obniżeniem ciśnienia, z powodu występujących zaburzeń chodu.

#### Działanie dopaminergiczne

##### *Nadmierna senność w ciągu dnia i epizody nagłego zasypiania*

Rasagilina może powodować senność i ospałość w ciągu dnia oraz czasem zasypianie podczas wykonywania codziennych czynności, szczególnie w przypadku stosowania z innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi. Trzeba o tym poinformować pacjentów oraz zalecić im zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w trakcie leczenia rasagiliną. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego zaśnięcia, nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn (patrz punkt 4.7).

### Zaburzenia kontroli impulsów

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi mogą wystąpić zaburzenia kontroli impulsów. Podobne zaburzenia kontroli impulsów zgłaszano również po wprowadzeniu rasagiliny do obrotu. Należy regularnie monitorować pacjentów pod względem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o behawioralnych objawach zaburzeń kontroli impulsów, jakie obserwowano u osób leczonych rasagiliną, w tym o przypadkach kompulsji, natrętnych myśli, patologicznym uzależnieniu od hazardu, zwiększonym libido, hiperseksualności, impulsywnych zachowaniach i kompulsywnym wydawaniu pieniędzy lub niepohamowanych zakupach.

### Czerniak

Wystąpienie przypadków czerniaka w okresie badań klinicznych leku nasuwało przypuszczenie o możliwym związku ze stosowaniem rasagiliny. Zebrane informacje wskazują, że to choroba Parkinsona, a nie stosowanie jakiegokolwiek konkretnego leku, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem raka skóry (nie tylko czerniaka). Każda zmiana skórna, która budzi podejrzenie, powinna być zbadana przez specjalistę.

### Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie rasagiliny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy unikać stosowania rasagiliny u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jeśli łagodne zaburzenia czynności wątroby nasiliły się do stopnia umiarkowanego, należy przerwać podawanie rasagiliny (patrz punkt 5.2).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Inhibitory MAO

Rasagiliny jest przeciwwskazana do stosowania z innymi inhibitorami MAO (w tym z produktami leczniczymi i roślinnymi wydawanymi bez przepisu lekarza, na przykład z lekami zawierającymi ziele dziurawca), ze względu na możliwe ryzyko niewybiórczego hamowania aktywności MAO, które może prowadzić do przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.3).

### Petydyna

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane podczas jednoczesnego stosowania petydyny i inhibitorów MAO, w tym z innym selektywnym inhibitorem MAO-B. Jednoczesne podawanie rasagiliny i petydyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### Sympatykomimetyki

Zgłaszano interakcje inhibitorów MAO z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi o działaniu sympatykomimetycznym. Dlatego, w związku z hamującym działaniem rasagiliny na aktywność MAO, nie zaleca się jednoczesnego podawania rasagiliny i sympatykomimetyków, takich jak wchodzące w skład produktów leczniczych zmniejszających przekrwienie błony śluzowej podawanych do nosa i doustnie, albo produktów stosowanych w przeziębieniu zawierających efedrynę lub pseudoefedrynę (patrz punkt 4.4).

### Dekstrometorfan

Zgłaszano interakcje podczas jednoczesnego stosowania dekstrometofanu i nieselektywnych inhibitorów MAO. Dlatego, w związku z hamującym działaniem rasagiliny na aktywność MAO, nie zaleca się jednoczesnego podawania rasagiliny i dekstrometofanu (patrz punkt 4.4).

### SNRI/SSRI/trójpierścieniowe i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Należy unikać jednoczesnego stosowania rasagiliny i fluoksetyny lub fluwoksaminy (patrz punkt 4.4).

W celu uzyskania informacji dotyczących jednoczesnego stosowania rasagiliny z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)/ selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) w badaniach klinicznych, patrz punkt 4.8.

Ciężkie działania niepożądane zgłaszano podczas jednoczesnego podawania leków z grupy SSRI, SNRI, trójpierścieniowych i czteropierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz inhibitorów MAO. Dlatego, w związku z hamującym działaniem rasagiliny na aktywność MAO, należy zachować ostrożność podając leki przeciwdepresyjne.

#### Produkty lecznicze wpływające na aktywność CYP1A2

Badania *in vitro* dotyczące metabolizmu wykazały, że cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm rasagiliny.

#### *Inhibitory CYP1A2*

Jednoczesne podawanie rasagiliny i cyprofloksacyny (inhibitora CYP1A2) zwiększyło wartość AUC rasagiliny o 83%. Podawanie w skojarzeniu rasagiliny i teofiliny (substratu CYP1A2) nie wpłynęło na właściwości farmakokinetyczne żadnego z tych produktów leczniczych. Zatem, silne inhibitory CYP1A2 mogą zmieniać stężenie rasagiliny w osoczu i należy zachować ostrożność podczas ich podawania.

#### *Induktory CYP1A2*

Istnieje ryzyko zmniejszenia stężenia rasagiliny w osoczu u pacjentów palących papierosy, w wyniku indukcji metabolizującego enzymu CYP1A2.

#### Inne izoenzymy cytochromu P450

Badania *in vitro* wykazały, że rasagilina w stężeniu 1 µg/ml (co odpowiada stężeniu 160 razy większemu niż średnia wartość  $C_{max} \sim 5,9-8,5$  ng/ml u pacjentów z chorobą Parkinsona po wielokrotnym podaniu dawki 1 mg rasagiliny) nie hamowała aktywności izoenzymów cytochromu P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP4A. Wyniki te wskazują, że rasagilina w stężeniach leczniczych prawdopodobnie nie wywierała istotnego klinicznie działania na substraty tych enzymów (patrz 5.3).

#### Lewodopa i inne produkty lecznicze stosowane w chorobie Parkinsona

U pacjentów z chorobą Parkinsona, otrzymujących rasagilinę w leczeniu wspomagającym do długoterminowego leczenia lewodopą, nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu lewodopy na klirens rasagiliny.

Jednoczesne podawanie rasagiliny i entakaponu zwiększyło o 28% klirens podawanej doustnie rasagiliny.

#### Interakcja tyramina/rasagilina

Wyniki pięciu badań prowokacyjnych z tyraminą (u ochotników i pacjentów z chorobą Parkinsona) oraz wyniki monitorowania w warunkach domowych ciśnienia krwi po posiłkach (u 464 pacjentów otrzymujących rasagilinę w dawce 0,5 lub 1 mg na dobę albo placebo w leczeniu wspomagającym do leczenia z lewodopą przez 6 miesięcy bez ograniczeń w podawaniu tyraminy), oraz fakt, że nie zgłaszano interakcji tyraminy i rasagiliny w badaniach klinicznych bez ograniczeń podawania tyraminy, wskazują że rasagilinę można bezpiecznie stosować bez ograniczania zawartości tyraminy w diecie.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania rasagiliny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dla bezpieczeństwa, zaleca się unikanie stosowania rasagiliny w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Dane niekliniczne wskazują, że rasagilina hamuje wydzielanie prolaktyny i dlatego może hamować laktację. Nie wiadomo, czy rasagilina przenika do mleka kobiecego. Należy zachować ostrożność podając rasagilinę kobietom karmiącym piersią.

#### Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu rasagiliny na płodność u ludzi. Dane niekliniczne wskazują, że rasagilina nie wpływa na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

U pacjentów wykazujących senność/epizody nagłego zasypiania, rasagilina może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentów należy ostrzec przed prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem urządzeń mechanicznych, dopóki nie upewnią się, że rasagilina nie powoduje u nich działań niepożądanych.

Pacjentów leczonych rasagiliną, u których występuje senność i (lub) epizody nagłego zasypiania, należy poinformować, aby nie prowadzili pojazdów ani nie wykonywali czynności podczas których zmniejszona uwaga może narazić ich lub inne osoby na ryzyko ciężkiego urazu lub śmierci (np. obsługiwanie maszyn), dopóki nie upewnią się, w jaki sposób rasagilina i inne dopaminergiczne produkty lecznicze wpływają na ich sprawność umysłową i (lub) motoryczną.

Jeśli w jakimkolwiek momencie w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi zwiększona senność lub nowy epizod nagłego zaśnięcia podczas wykonywania codziennych czynności (np. oglądania telewizji, jazdy samochodem jako pasażer itp.), pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani podejmować potencjalnie niebezpiecznych aktywności.

Pacjenci, u których wcześniej, przed stosowaniem rasagiliny, wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego niespodziewanego zaśnięcia, nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani pracować na wysokościach w trakcie leczenia.

Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia działania addycyjnego uspokajających produktów leczniczych, alkoholu i innych produktów leczniczych działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (np. benzodiazepiny, przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne produkty lecznicze) stosowanych w skojarzeniu z rasagiliną lub podczas jednoczesnego przyjmowania produktów leczniczych, które zwiększają stężenie rasagiliny w osoczu (np. cyprofloksacyna) (patrz punkt 4.4).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą Parkinsona do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: bóle głowy, depresja, zawroty głowy i grypa (nieżyt nosa) w przypadku monoterapii; dyskinezy, niedociśnienie ortostatyczne, upadek, ból brzucha, nudności i wymioty oraz suchość w jamie ustnej w przypadku leczenia wspomagającego do lewodopy; bóle mięśniowo-szkieletowe jak ból pleców i szyi oraz bóle stawów w przypadku obu schematów leczenia. Powyższe działania niepożądane nie były związane z podwyższonym odsetkiem przerwania stosowania produktu leczniczego.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono w tabeli 1 i 2 według klasyfikacji układów i narządów, oraz częstości występowania, którą zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### Monoterapia

W poniższym tabelarycznym wykazie wymieniono działania niepożądane, które zgłaszano z większą częstością w badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów otrzymujących rasagilinę w dawce 1 mg/dobę.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grypa		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Rak skóry		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego		Alergia		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Depresja, Omamy*		<u>Zaburzenia kontroli impulsów*</u>
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy		Udar naczyniowy mózgu	Zespół serotoninowy*, Nadmierna senność w ciągu dnia i epizody nagłego zasypiania*
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy		
Zaburzenia serca		Dławica piersiowa	Zawał mięśnia sercowego	
Zaburzenia naczyniowe				Nadciśnienie*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Nieżyt nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit		Wzdęcia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry	Wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśniowo-szkieletowe, Ból szyi, Zapalenie stawów		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nagłe parcie na mocz		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka, Złe samopoczucie		
*Patrz opis wybranych działań niepożądanych				

#### Leczenie wspomagające

W poniższym tabelarycznym wykazie wymieniono działania niepożądane, które zgłaszano z większą częstością w badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów otrzymujących rasagilinę w dawce 1 mg na dobę.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone			Czerniak skóry*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia		
Zaburzenia psychiczne		Omamy*, Nietypowe sny	Splątanie	Zaburzenia kontroli impulsów*
Zaburzenia układu nerwowego	Dyskinezy	Dystonia, Zespół cieśni nadgarstka, Zaburzenia równowagi	Udar naczyniowy mózgu	Zespół serotoninowy*, Nadmierna senność w ciągu dnia i epizody nagłego zasypiania*
Zaburzenia serca			Dławica piersiowa	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne*		Nadciśnienie*
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, Zaparcia, Nudności i wymioty, Suchość w jamie ustnej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów, Ból szyi		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadek		
*Patrz opis wybranych działań niepożądanych				

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Niedociśnienie ortostatyczne*

W badaniach kontrolowanych placebo prowadzonych metodą ślepej próby niedociśnienie ortostatyczne wystąpiło u jednego pacjenta (0,3%) w grupie otrzymującej rasagilinę (w badaniu leczenia wspomagającego). W grupie otrzymującej placebo nie odnotowano żadnych przypadków. Ponadto, z danych uzyskanych w badaniach klinicznych wynika, że niedociśnienie ortostatyczne najczęściej występuje podczas pierwszych dwóch miesięcy leczenia rasagiliną i zwykle ustępuje z czasem.

#### *Nadciśnienie*

Rasagilina w zalecanej dawce (1 mg/dobę) selektywnie hamuje aktywność inhibitora MAO-B i nie jest związana z podwyższoną wrażliwością na tyraminę. W badaniach kontrolowanych placebo prowadzonych metodą ślepej próby (monoterapia i leczenie wspomagające) w grupie otrzymującej rasagilinę nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego nadciśnienia. Po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów leczonych rasagiliną zgłaszano przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, w tym rzadkie ciężkie przypadki przełomu nadciśnieniowego po spożyciu nieznanej ilości żywności o dużej zawartości tyraminy. Po wprowadzeniu leku do obrotu zanotowano jeden przypadek podwyższonego ciśnienia krwi u pacjenta stosującego jednocześnie rasagilinę i chlorowodorek tetrahydrozolini - okulistyczny lek zwężający naczynia krwionośne.

#### *Zaburzenia kontroli impulsów*

W badaniu kontrolowanym placebo, w którym stosowano monoterapię, odnotowano jeden przypadek hiperseksualności. Po wprowadzaniu leku do obrotu odnotowano poniższe działania niepożądane z nieznaną częstością występowania: natręctwa, kompulsywne zakupy, patologiczne skubanie skóry, zespół dysregulacji dopaminowej, zaburzenia kontroli impulsów, impulsywne zachowania, kleptomania, kradzież, obsesyjne myśli, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, stereotypie, hazard, uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, zaburzenia psychoseksualne, niewłaściwe zachowania seksualne. Połowę przypadków zaburzeń kontroli impulsów oceniono jako ciężkie. Tylko pojedyncze z odnotowanych przypadków nie ustąpiły do czasu ich zgłoszenia.

#### *Nadmierna senność w ciągu dnia i epizody nagłego zasypiania*

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi może wystąpić nadmierna senność w ciągu dnia (hipersomnia, letarg, uspokojenie, napady snu, ospałość, nagłe zasypianie). Po wprowadzeniu rasagiliny do obrotu zgłaszano podobny wzór nadmiernej senności w ciągu dnia.



U pacjentów leczonych rasagiliną i innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi zgłaszano przypadki zasypiania podczas wykonywania codziennych czynności. Chociaż wielu z tych pacjentów zgłaszało ospałość w trakcie leczenia rasagiliną z innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi, niektórzy twierdzili, że nie wystąpiły u nich żadne oznaki ostrzegawcze przed zaśnięciem, takie jak nadmierna senność, oraz byli przekonani, że byli w pełni przytomni tuż przed wystąpieniem epizodu. Niektóre z tych zdarzeń zgłaszano po upływie ponad 1 roku od rozpoczęcia leczenia.

#### *Omamy*

W chorobie Parkinsona występują takie objawy jak omamy i splątanie. W doświadczeniach uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu objawy te także obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych rasagiliną.

#### *Zespół serotoninowy*

W badaniach klinicznych nie zezwala się na łączne podawanie rasagiliny z fluoksetyną czy fluwoksaminą, ale dopuszcza się podawanie rasagiliny z wymienionymi poniżej lekami przeciwdepresyjnymi w następujących dawkach amitryptylina  $\leq 50$  mg/dobę, trazodon  $\leq 100$  mg/dobę, cytalopram  $\leq 20$  mg/dobę, sertralina  $\leq 100$  mg/dobę i paroksetyna  $\leq 30$  mg/dobę (patrz punkt 4.5).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, u pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne, meperydynę, tramadol, metadon lub propoksyfen w połączeniu z rasagiliną odnotowano przypadki zagrażającego życiu zespołu serotoninowego z towarzyszącym pobudzeniem, splątaniem, sztywnością, gorączką i drgawkami klonicznymi mięśni.

#### *Czerniak złośliwy*

Częstość występowania czerniaka skóry w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wynosiła 2/380 (0,5%) w grupie otrzymującej 1 mg rasagiliny jako leczenie wspomagające do lewodopy w porównaniu z 1/338 (0,3%) w grupie placebo. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano dalsze przypadki czerniaka złośliwego. We wszystkich zgłoszeniach przypadki te określono jako ciężkie.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Zgłaszano objawy występujące po przedawkowaniu rasagiliny w zakresie dawek od 3 mg do 100 mg, takie jak hipomania, przełom nadciśnieniowy i zespół serotoninowy.

Przedawkowanie może być związane z istotnym zahamowaniem aktywności zarówno MAO-A jak i MAO-B. W badaniu pojedynczej dawki zdrowi ochotnicy otrzymali 20 mg na dobę, a w trwającym 10 dni badaniu zdrowi ochotnicy otrzymali 10 mg na dobę. Działania niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie

i nie były związane z leczeniem rasagiliną. W badaniu z zastosowaniem zwiększanej dawki u pacjentów długotrwale leczonych lewodopą, którzy otrzymywali rasagilinę w dawce 10 mg na dobę, zgłaszano działania niepożądane ze strony układu krążenia (w tym nadciśnienie i niedociśnienie ortostatyczne), które ustąpiły po przerwaniu leczenia. Objawy te mogą przypominać objawy obserwowane podczas stosowania innych nieselektywnych inhibitorów MAO.

### Postępowanie

Brak swoistego antidotum. W razie przedawkowania, pacjentów należy monitorować oraz stosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe organizmu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, inhibitory monoaminooksydazy typu B, kod ATC: N04BD02

#### Mechanizm działania

Wykazano, że rasagilina jest silnym, nieodwracalnym, selektywnym inhibitorem MAO-B, co może powodować zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy w prążkowiu. Zwiększone stężenie dopaminy, a następnie zwiększona aktywność dopaminergiczna prawdopodobnie mają udział w korzystnym działaniu rasagiliny obserwowanym w modelach dysfunkcji motorycznych neuronów dopaminergicznych.

1-aminoindan, czynny, główny metabolit, nie jest inhibitorem MAO-B.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność rasagiliny stwierdzono w trzech badaniach: w monoterapii w badaniu I i w leczeniu wspomagającym z lewodopą w badaniach II i III.

#### Monoterapia

W badaniu I, 404 pacjentów losowo przydzielono do grup otrzymujących placebo (138 pacjentów), rasagilinę w dawce 1 mg na dobę (134 pacjentów) lub rasagilinę w dawce 2 mg na dobę (132 pacjentów) i leczono przez 26 tygodni. Nie zastosowano porównawczo innej substancji czynnej.

W badaniu tym główną miarą skuteczności była zmiana w stosunku do wartości wyjściowych całkowitej punktacji w „ujednoliconej skali oceny choroby Parkinsona” (ang. UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* części I-III). Różnica między średnią zmianą w stosunku do wartości wyjściowych stwierdzoną do 26. tygodnia/zakończenia badania (ang. LOCF – *Last Observation Carried Forward*, ostatnia przeprowadzona obserwacja) była statystycznie istotna (UPDRS, części I-III: w grupie otrzymującej rasagilinę w dawce 1 mg w porównaniu do placebo -4,2, 95% p.u. [-5,7, -2,7];  $p < 0,0001$ ; w grupie otrzymującej rasagilinę w dawce 2 mg w porównaniu do placebo -3,6, 95% p.u. [-5,0, -2,1];  $p < 0,0001$ , UPDRS czynność motoryczna, część II: w grupie otrzymującej rasagilinę w dawce 1 mg w porównaniu do placebo -2,7, 95% p.u. [-3,87, -1,55],  $p < 0,0001$ ; w grupie otrzymującej rasagilinę w dawce 2 mg w porównaniu do placebo -1,68, 95% p.u. [-2,85, -0,51],  $p = 0,0050$ ). Działanie było widoczne, choć jego nasilenie niewielkie w tej populacji pacjentów z łagodną postacią choroby. Wystąpiła istotna i korzystna poprawa jakości życia (oceniana w skali PD-QUALIF).

#### Leczenie wspomagające

W badaniu II, pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo (229 pacjentów) lub rasagilinę w dawce 1 mg na dobę (231 pacjentów) lub entakapon - inhibitor katecholo-O-metylo-transferazy (COMT) w dawce 200 mg, podawany jednocześnie z zaplanowanymi dawkami lewodopy (LD)/inhibitora dekarboksylazy (227 pacjentów) i leczono przez 18 tygodni. W badaniu III, pacjentów losowo przydzielono

do grup otrzymujących placebo (159 pacjentów), rasagilinę w dawce 0,5 mg na dobę (164 pacjentów) lub rasagilinę w dawce 1 mg na dobę (149 pacjentów) i leczono przez 26 tygodni.

W obu badaniach pierwotną miarą skuteczności była zmiana wartości wyjściowych w porównaniu do okresu leczenia w średniej liczbie godzin, gdy w ciągu dnia pacjent pozostawał w stanie „OFF” (faza hipokinetyczna) (ustalane na podstawie dobowych dzienniczek domowych wypełnianych przez 3 dni przed każdą wizytą, podczas której oceniano stan pacjenta).

W badaniu II, średnia różnica w liczbie godzin w stanie „OFF” w porównaniu do placebo wynosiła -0,78 h, 95% p.u. [-1,18, -0,39 h],  $p=0,0001$ . Średnie całkowite zmniejszenie czasu w stanie „OFF” było podobne w grupie otrzymującej entakapon (-0,80 h, 95% p.u. [-1,20, -0,41],  $p<0,0001$ ) do obserwowanego w grupie otrzymującej 1 mg rasagiliny. W badaniu III, średnia różnica w porównaniu do placebo wynosiła -0,94 h, 95% p.u. [-1,36, -0,51],  $p<0,0001$ . W grupie otrzymującej 0,5 mg rasagiliny również wystąpiła statystycznie istotna poprawa w porównaniu do placebo, ale stopień poprawy był mniejszy. Pewność tych wyników dla pierwotnego punktu końcowego oceny skuteczności potwierdzono stosując dodatkowe modele statystyczne i wykazano w trzech grupach pacjentów (w grupie ITT, w grupie wg protokołu badania i w grupie pacjentów, którzy uczestniczyli w całym badaniu).

Do wtórnych miar skuteczności zaliczano całkowitą ocenę poprawy przez badającego, punktację w podskali „Codziennych czynności” (ang. ADL - *Activities of Daily Living*) w stanie „OFF” i oceny czynności motorycznych w skali UPDRS w stanie „ON” (faza hiperkinetyczna). Rasagilina dawała statystycznie istotne korzyści w porównaniu do placebo.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Rasagilina szybko się wchłaniana, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) obserwuje się po około 0,5 godziny. Bezwzględna dostępność biologiczna pojedynczej dawki rasagiliny wynosi około 36%. Pokarm nie wpływa na wartość  $T_{max}$  rasagiliny, choć wartości  $C_{max}$  i pole pod krzywą (AUC) zmniejszają się odpowiednio o 60% i 20%, gdy lek jest przyjmowany z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu. Ponieważ wartość AUC nie ulega znaczącej zmianie, rasagilinę można podawać z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji po podaniu dożylnym pojedynczej dawki rasagiliny wynosi 243 l. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki rasagiliny znakowanej  $^{14}C$  wiązanie z białkami osocza wynosi około 60 do 70%.

### Metabolizm

Rasagilina ulega nieomal całkowitej biotransformacji w wątrobie przed wydalaniem. Metabolizm rasagiliny przebiega dwoma głównymi szlakami: N-dealkilacji i (lub) hydroksylacji, w wyniku czego powstają: 1-aminoindan, 3-hydroksy-N-propargylo-1-aminoindan i 3-hydroksy-1-aminoindan. Badania *in vitro* wykazują, że obydwa szlaki metaboliczne rasagiliny zależą od układu cytochromu P450, a CYP1A2 jest głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rasagiliny. Wykazano również, że sprzężanie rasagiliny i jej metabolitów, w wyniku czego powstają glukuroniany, jest główną drogą eliminacji. Badania *ex vivo* i *in vitro* wykazały, że rasagilina nie jest ani inhibitorem ani induktorem głównych enzymów CYP450 (patrz punkt 4.5).

### Wydalenie

Po podaniu doustnym rasagiliny znakowanej  $^{14}C$  eliminacja następowała głównie z moczem (62,6 %) i w mniejszym stopniu z kałem (21,8%), z całkowitym odzyskiem 84,4% dawki w ciągu 38 dni. Mniej niż 1% rasagiliny wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej.

### Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka rasagiliny ma charakter liniowy w zakresie dawkowania 0,5-2 mg u pacjentów z chorobą Parkinsona. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 0,6-2 godzin.

### Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: U osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wartości AUC i  $C_{max}$  były większe odpowiednio o 80% i 38%. U osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości AUC i  $C_{max}$  były większe odpowiednio o 568% i 83% (patrz punkt 4.4).

### Zaburzenia czynności nerek

Charakterystyka właściwości farmakokinetycznych rasagiliny u osób z łagodnymi ( $CL_{kr}$  50-80 ml/min) i umiarkowanymi ( $CL_{kr}$  30-49 ml/min) zaburzeniami czynności nerek była podobna jak u zdrowych osób.

### Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku (>65 lat) wiek ma niewielki wpływ na farmakokinetykę rasagiliny (patrz punkt 4.2).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Rasagilina nie wykazała potencjalnego działania genotoksycznego *in vivo* oraz w kilku układach *in vitro* z użyciem bakterii lub hepatocytów. W obecności aktywacji metabolicznej rasagilina w stężeniach o silnej genotoksyczności nieosiągalnej w warunkach stosowania klinicznego, spowodowała zwiększenie aberracji chromosomalnych.

Rasagilina nie wykazała działania rakotwórczego u szczurów, gdy stężenie w ustroju było 84-339 razy większe od oczekiwanego stężenia w osoczu u ludzi przyjmujących dawkę 1 mg na dobę. U myszy zaobserwowano większą częstość występowania łącznie gruczolaka oskrzelikowego/pęcherzykowego i (lub) raka, gdy stężenie w ustroju było 144-213 razy większe od oczekiwanego stężenia w osoczu u ludzi przyjmujących dawkę 1 mg na dobę.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Skrobia żelowana (kukurydziana)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Kwas stearynowy  
Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry: 18 miesięcy

Butelki: 15 miesięcy

Termin ważności po pierwszym otwarciu: 2 miesiące.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/Aluminium/OPA/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 7, 10, 28, 30, 60, 100 lub 112 tabletek

Butelki z białego HDPE, z wieczkiem polipropylenowym z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci lub bez zabezpieczenia, z saszetką z żelem krzemionkowym, umieszczone w tekturowym pudełku, zawierającym 30 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b  
140 78 Praga 4  
Republika Czeska

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 23216

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.05.2016

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

16.03.2018