

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ralago, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 1 mg rasagiliny (*rasagilinum*) (w postaci rasagiliny półwinianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe do prawie białych z możliwymi ciemniejszymi plamkami, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami; średnica tabletki: 7 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ralago wskazany jest 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 wynosi 1 mg (jedna tabletki produktu leczniczego Ralago) raz na dobę, przyjmowana z lub bez lewodopy.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Rasagilina jest przeciwwskazana 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. W razie rozwinięcia się łagodnych zaburzeń czynności wątroby w postaci o umiarkowanym nasileniu należy przerwać podawanie rasagiliny (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby stosowania specjalnych środków ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Ralago można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).
- Jednoczesne leczenie innymi inhibitorami monoaminooksydazy (ang. *Monoamine oxidase inhibitors*, MAO) (włączając w to produkty lecznicze i produkty lecznicze roślinne wydawane bez recepty - na przykład ziele dziurawca zwyczajnego - *Hypericum perforatum*) lub petydyną (patrz punkt 4.5). Musi upłynąć co najmniej 14 dni między odstawieniem rasagiliny, a rozpoczęciem leczenia inhibitorami MAO lub petydyną.
- Ciężkie zaburzenia 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 równoczesnego stosowania rasagiliny i dekstrometorfanu lub sympatykomimetyków, takich jak wchodzące w skład produktów zmniejszających przekrwienie błony śluzowej podawanych do nosa i doustnie albo produktów leczniczych przeciw 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 zaostrzenia występującej wcześniej dyskinezy. Zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić te działania niepożądane.

Zgłaszano występowanie efektu 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 (ICDs)

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi mogą wystąpić zaburzenia kontroli impulsów (ICDs). Podobne zgłoszenia zaburzeń kontroli impulsów odnotowano również po wprowadzeniu rasagiliny do obrotu. Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem 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, kompulsywnym wydawaniu pieniędzy lub niepohamowanych zakupach.

Czerniak

Retrospektywne badanie kohortowe wskazało na możliwe zwiększone ryzyko czerniaka podczas stosowania rasagiliny, zwłaszcza u pacjentów narażonych na rasagilinę przez dłuższy czas i (lub) otrzymujących większą skumulowaną dawkę rasagiliny. Każda budząca podejrzenie zmiana skórna powinna być zbadana przez specjalistę. Dlatego należy zalecić pacjentom, aby w razie stwierdzenia nowej lub zmieniającej się zmiany skórnej zgłosili się do lekarza.

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. W razie rozwinięcia się łagodnych zaburzeń czynności wątroby w postaci o umiarkowanym nasileniu, należy przerwać podawanie rasagiliny (patrz punkt 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory MAO

Rasagilina jest przeciwwskazana do stosowania z innymi inhibitorami MAO (włączając w to produkty lecznicze i produkty lecznicze roślinne wydawane bez przepisu lekarza - na przykład ziele dziurawca zwyczajnego – *Hypericum perforatum*) ze względu na zagrożenie nieselektywnym hamowaniem 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 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. Zatem, zważywszy na hamujące aktywność MAO działanie rasagiliny, 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 leczniczych przeciw przeziębieniu zawierających efedrynę lub pseudoefedrynę (patrz punkt 4.4).

Dekstrometorfan

Zgłaszano interakcje podczas jednoczesnego stosowania dekstrometorfanu i nieselektywnych inhibitorów MAO. Zatem, zważywszy na hamujące aktywność MAO działanie rasagiliny, nie zaleca się jednoczesnego podawania rasagiliny i dekstrometorfanu (patrz punkt 4.4).

SNRI/SSRI/trój- i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne

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

W celu uzyskania informacji na temat jednoczesnego stosowania rasagiliny z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *Selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI)/ selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *Selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, 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. Z tego względu, zważywszy na hamujące aktywność MAO działanie rasagiliny, należy zachować ostrożność podając leki przeciwdepresyjne.

Produkty lecznicze wpływające na aktywność CYP1A2

Badania metabolizmu prowadzone *in vitro* 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 przekraczającemu średnią 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 nie jest prawdopodobne, aby rasagilina w stężeniach leczniczych wywierała istotne klinicznie działanie na substraty tych enzymów (patrz punkt 5.3).

Lewodopa i inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu choroby Parkinsona

U pacjentów z chorobą Parkinsona, otrzymujących rasagilinę w leczeniu wspomagającym do przewlekłego 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 użyciem tyraminy (u ochotników i pacjentów z chorobą Parkinsona) oraz wyniki monitorowania w warunkach domowych ciśnienia tętniczego krwi po posiłkach (u 464 pacjentów otrzymujących rasagilinę w dawce 0,5 lub 1 mg na dobę albo placebo w leczeniu wspomagającym z lewodopą przez 6 miesięcy bez ograniczeń w podaży tyraminy) oraz fakt, że nie zgłaszano interakcji tyraminy i rasagiliny w badaniach klinicznych nie ograniczających podaży 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 wskazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego działania 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 może wobec tego hamować laktację. Nie wiadomo, czy rasagilina przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Należy zachować ostrożność podając rasagilinę kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Nie ma 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 ryzykiem związanym z prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn, istniejącym 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 uspakajających produktów leczniczych, alkoholu i innych produktów leczniczych działających depresyjnie 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 tj. 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość 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	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Częstość nieznana</i>
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*		Zaburzenia kontroli impulsów*
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		Udar naczyniowy mózgu	Zespół serotoninowy* Nadmierna senność w ciągu dnia (EDS) i epizody nagłego zasypiania (SOS)*

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	
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/dobę.

Klasyfikacja układów i narządów	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Częstość nieznana</i>
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone			Czerniak skóry*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia		
Zaburzenia psychiczne		Omamy*, Nietypowe sny	Splątanie	Zaburzenia kontroli impulsów*
Zaburzenia układu	Dyskinezy	Dystonia,	Udar naczyniowy	Zespół

nerwowego		Zespół cieśni nadgarstka, Zaburzenia równowagi	mózgu	serotoninowy*, Nadmierna senność w ciągu dnia (EDS) i epizody nagłego zasypiania* (SOS)
Zaburzenia serca			Dławica piersiowa	
Zaburzenia naczyń		Niedociśnienie ortostatyczne*		Nadciśnienie*
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, Zaparcia, Nudności i wymioty, Suchość w jamie ustnej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka		
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 produktu leczniczego 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 tetrahydrozoliny - okulistyyczny lek zwężający naczynia krwionośne.

Zaburzenia kontroli impulsów

W badaniu kontrolowanym placebo, w którym stosowano monoterapię, odnotowano jeden przypadek hiperseksualności. Po wprowadzaniu produktu leczniczego 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 (EDS) i epizody nagłego zasypiania (SOS)

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 jednoczesne podawanie rasagiliny z fluoksetyną czy fluwoksamina, ale dopuszcza się podawanie rasagiliny z wymienionymi poniżej lekami przeciwdepresyjnymi w następujących dawkach: amitryptylina ≤ 50 mg/dobę, trazodon ≤ 100 mg/dobę, citalopram ≤ 20 mg/dobę, sertralina ≤ 100 mg/dobę i paroksetyna ≤ 30 mg/dobę (patrz punkt 4.5).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 produktu leczniczego 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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/dobę, a w trwającym 10 dni badaniu zdrowi ochotnicy otrzymali 10 mg/dobę. Działania niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie były związane z leczeniem rasagiliną. W badaniu zwiększanej dawki u pacjentów długotrwale leczonych lewodopą, którzy otrzymywali rasagilinę w dawce 10 mg/dobę zgłaszano reakcje 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 organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, inhibitory monoaminoooksydazy 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 prądkowiu. Zwiększone stężenie dopaminy, a następnie zwiększona aktywność dopaminergiczna prawdopodobnie mają udział w korzystnym działaniu rasagiliny obserwowanym w modelach dysfunkcji motorycznych neuronów dopaminergicznych.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność rasagiliny potwierdzono 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/dobę (134 pacjentów) lub rasagilinę w dawce 2 mg/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” (*Unified Parkinson’s Disease Rating Scale* - UPDRS, części I-III). Różnica między średnią zmianą w stosunku do wartości wyjściowych stwierdzoną do 26. tygodnia/zakończenia badania (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. Wystąpiło istotne i korzystne działanie na jakość życia (oceniane w skali PD-QUALIF).

Leczenie wspomagające

W badaniu II, pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo (229 pacjentów) lub rasagilinę w dawce 1 mg/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 dzienników 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 w baterii dodatkowych modeli statystycznych i wykazano w trzech przedziałach populacji (ITT, wg protokołu badania i pacjentów, którzy uczestniczyli w całym badaniu). Do wtórnych miar skuteczności zaliczano całkowitą ocenę poprawy przez badającego, punktację w podskali „Codziennych czynności” (*Activities of Daily Living*, ADL) 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 jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) obserwuje się po około 0,5 godzinie. 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) ulegają zmniejszeniu o odpowiednio około 60% i 20%, gdy produkt leczniczy 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).

Eliminacja

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 nielineowość

Farmakokinetyka rasagiliny ma charakter liniowy w zakresie dawki 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

Pacjenci z zaburzeniami 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 ze standardowych badań farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, wpływu na rozród i rozwój, nie ujawniają występowania 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 cytotoksyczności 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/dobę. U myszy zaobserwowano większą częstość występowania łącznie gruczolaka oskrzelikowego/pęcherzykowego oraz (lub) raka, gdy stężenie w ustroju było 144-213 razy większe od oczekiwanego stężenia w osoczu u ludzi przyjmujących dawkę 1 mg/dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Talk
Kwas stearynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PCV/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Opakowania: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84 i 90 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22913

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.12.2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO