

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Parcilect, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie tabletki o skośnie ściętych brzegach (6,5 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Parcilect wskazany jest 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

Rasagilinę podaje się doustnie, w dawce 1 mg raz na dobę z lewodopą lub bez lewodopy.

Lek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Parcilet u dzieci i młodzieży. Z tego względu lek ten nie jest zalecany w tej grupie wiekowej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie rasagiliny jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Należy unikać stosowania rasagiliny u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie rasagiliny u pacjentów z łagodnym upośledzeniem czynności wątroby. W razie rozwinięcia się łagodnych zaburzeń czynności wątroby w postaci o umiarkowanym nasileniu należy przerwać podawanie rasagiliny (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby zmiany dawki w zaburzeniach czynności nerek.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne leczenie innymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (włączając w to produkty lecznicze i produkty lecznicze roślinne wydawane bez recepty - na przykład ziele dziurawca) lub petydyną (patrz punkt 4.5). Musi upłynąć co najmniej 14 dni między zaprzestaniem stosowania rasagiliny a rozpoczęciem leczenia inhibitorami MAO lub petydyną.

Rasagilina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi mogą wystąpić zaburzenia kontroli impulsów. Podobne zgłoszenia zaburzeń kontroli impulsów odnotowano również po wprowadzeniu rasagiliny do obrotu. Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia 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.

Ponieważ rasagilina wzmacnia działanie lewodopy, może dojść do nasilenia działań niepożądanych lewodopy i zaostrzenia 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.

Nie zaleca się jednoczesnego 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).

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 jakiegoś szczególnego produktu leczniczego, wiąże się ze zwiększonym zagrożeniem wystąpienia raka skóry (nie tylko czerniaka). Każda budząca podejrzenie zmiana skórna powinna być zbadana przez specjalistę.

Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie rasagiliny u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Należy unikać stosowania rasagiliny u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem 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

Istnieje wiele znanych interakcji między nieselektywnymi inhibitorami MAO i innymi produktami leczniczymi.

Rasagiliny nie można podawać z innymi inhibitorami MAO (włączając w to produkty lecznicze i produkty lecznicze roślinne wydawane bez przepisu lekarza - na przykład ziele dziurawca) ze względu na zagrożenie niewybiórczym hamowaniem aktywności MAO, które może prowadzić do przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.3).

Zgłaszano ciężkie reakcje niepożądane podczas jednoczesnego stosowania petydyny i inhibitorów MAO, włączając w to inny selektywny inhibitor MAO-B. Jednoczesne podawanie rasagiliny i petydyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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 przeciw przeziębieniu zawierających efedrynę lub pseudoefedrynę (patrz punkt 4.4).

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

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

W celu uzyskania informacji na temat jednoczesnego stosowania rasagiliny z selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)/ selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) w badaniach klinicznych – patrz punkt 4.8.

Ciężkie reakcje 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 podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych.

U pacjentów z chorobą Parkinsona, otrzymujących przez dłuższy czas lewodopę w leczeniu wspomagającym, nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu lewodopy na klirens rasagiliny.

Badania metabolizmu prowadzone *in vitro* wykazały, że cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm rasagiliny. 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. Zatem, silne inhibitory CYP1A2 mogą zmieniać stężenie rasagiliny w osoczu i należy zachować ostrożność podczas ich podawania.

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

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 terapeutycznych wywierała istotne klinicznie działanie na substraty tych enzymów.

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 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

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania rasagiliny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na występowanie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Dane doświadczalne wykazały, że rasagilina hamuje wydzielanie prolaktyny i wobec tego może hamować laktację. Nie wiadomo, czy rasagilina przenika do mleka kobiecego. Należy zachować ostrożność podając rasagilinę kobietom karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu 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 Parcilect nie powoduje u nich działań niepożądanych.

4.8 Działania niepożądane

W ramach programu badań klinicznych rasagiliny łącznie 1361 pacjentów leczono rasagiliną przez 3076,4 pacjento-lat. W badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo 529 pacjentów leczono rasagiliną w dawce 1 mg/dobę przez 212 pacjento-lat, a 539 pacjentów otrzymywało placebo przez 213 pacjento-lat.

Monoterapia

Poniżej wymieniono reakcje niepożądane, które zgłaszano z większą częstością w badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów otrzymujących rasagilinę w dawce 1 mg/dobę (grupa otrzymująca rasagilinę n=149, grupa otrzymująca placebo n=151). Gdy różnica w występowaniu reakcji niepożądanych wynosiła co najmniej 2% powyżej wartości w grupie placebo, informację (wartość) zaznaczono *kursywą*. W nawiasach podano częstość występowania reakcji niepożądanych (% pacjentów) w grupie otrzymującej rasagilinę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów, używając następującej konwencji: 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: grypa (4,7% versus 0,7%)

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Często: rak skóry (1,3% versus 0,7%)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: leukopenia (1,3% versus 0%)

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: alergia (1,3% versus 0,7%)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: zmniejszenie łaknienia (0,7% versus 0%)

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja (5,4% versus 2%), omamy (1,3% versus 0,7%)

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: bóle głowy (14,1% versus 11,9%)

Niezbyt często: udar naczyniowy mózgu (0,7% versus 0%)

Zaburzenia oka

Często: zapalenie spojówek (2,7% versus 0,7%)

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy (2,7% versus 1,3%)

Zaburzenia serca

Często: dławica piersiowa (1,3% versus 0%)

Niezbyt często: zawał mięśnia sercowego (0,7% versus 0%)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: zapalenie błony śluzowej nosa (3,4% versus 0,7%)

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: wzdęcia z oddawaniem gazów (1,3% versus 0%)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: zapalenie skóry (2,0% versus 0%)

Niezbyt często: wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa (0,7% versus 0%)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśniowo-szkieletowe (6,7% versus 2,6%), ból szyi (2,7% versus 0%), zapalenie stawów (1,3% versus 0,7%)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: nagłe parcie na mocz (1,3% versus 0,7%)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: gorączka (2,7% versus 1,3%), złe samopoczucie (2% versus 0%)

Leczenie wspomagające

Poniżej wymieniono reakcje niepożądane, które zgłaszano z większą częstością w badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów otrzymujących rasagilinę w dawce 1 mg/dobę (grupa otrzymująca rasagilinę n=380, grupa otrzymująca placebo n=388). W nawiasach podano częstość występowania reakcji niepożądanych (% pacjentów) w grupie otrzymującej rasagilinę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Gdy różnica w występowaniu reakcji niepożądanych wynosiła co najmniej 2% powyżej wartości w grupie placebo, informację (wartość) zaznaczono kursywą.

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów, używając następującej konwencji: 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($1/10\ 000$) łącznie z pojedynczymi doniesieniami.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone

Niezbyt często: czerniak skóry (0,5% *versus* 0,3%)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zmniejszenie łaknienia (2,4% *versus* 0,8%)

Zaburzenia psychiczne

Często: omamy (2,9% *versus* 2,1%), koszmary senne (2,1% *versus* 0,8%) Niezbyt często: splątanie (0,8% *versus* 0,5%)

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: *dyskinezy* (10,5% *versus* 6,2%)

Często: dystonia (2,4% *versus* 0,8%), zespół cieśni nadgarstka (1,3% *versus* 0%), zaburzenia równowagi (1,6% *versus* 0,3%)

Niezbyt często: udar naczyniowy mózgu (0,5% *versus* 0,3%)

Zaburzenia serca

Niezbyt często: dławica piersiowa (0,5% *versus* 0%)

Zaburzenia naczyniowe

Często: *niedociśnienie ortostatyczne* (3,9% *versus* 0,8%)

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: *ból brzucha* (4,2% *versus* 1,3%), *zaparcia* (4,2% *versus* 2,1%), *nudności i wymioty* (8,4% *versus* 6,2%), *suchość w jamie ustnej* (3,4% *versus* 1,8%)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka (1,1% *versus* 0,3%)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle stawów (2,4% *versus* 2,1%), ból szyi (1,3% *versus* 0,5%)

Badania diagnostyczne

Często: *zmniejszenie masy ciała* (4,5% *versus* 1,5%)

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często: upadek (4,7% *versus* 3,4%)

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.

Wiadomo, że stosowaniu leków z grupy SSRI, SNRI, trójpierścieniowych i czteropierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w połączeniu z inhibitorami MAO towarzyszy występowanie ciężkich działań niepożądanych. Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano u pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne/SNRI w połączeniu z rasagiliną przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego z towarzyszącym pobudzeniem, stanem splątania, sztywnością, gorączką i drgawkami klonicznymi mięśni.

W badaniach klinicznych nie wolno było stosować jednocześnie rasagiliny z fluoksetyną czy fluwoksaminą, ale dopuszczalne był 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. Nie odnotowano przypadków występowania zespołu serotoninowego w badaniu klinicznym, w którym u 115 pacjentów stosowano jednocześnie rasagilinę i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne a u 141 pacjentów stosowano jednocześnie rasagilinę i leki z grupy SSRI/ SNRI.

Po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów leczonych rasagiliną zgłaszano przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, łącznie z rzadkimi doniesieniami o wystąpieniu przełomu nadciśnieniowego po spożyciu nieznanej ilości żywności o dużej zawartości tyraminy.

Istnieją doniesienia dotyczące interakcji w przypadku jednoczesnego stosowania leków sympatykomimetycznych z lekami z grupy inhibitorów MAO. 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

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi może wystąpić patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, obżarstwo lub kompulsywne objadanie się.

Po wprowadzeniu rasagiliny do obrotu zgłaszano występowanie podobnych zaburzeń kontroli impulsów, obejmującą również kompulsje, natrętne myśli i impulsywne zachowania (patrz punkt 4.4.)

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 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Przedawkowanie może być

związane z istotnym zahamowaniem aktywności zarówno MAO-A jak i MAO-B. W badaniu podania pojedynczej dawki zdrowi ochotnicy otrzymali 20 mg/dobę, a w trwającym 10 dni badaniu zdrowi ochotnicy otrzymali 10 mg/dobę. Zdarzenia 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 przypomina

objawy obserwowane podczas stosowania innych nieselektywnych inhibitorów MAO.

Brak swoistego antidotum. W przypadkach 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 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 odpowiadają za korzystne działanie rasagiliny obserwowane w modelach dysfunkcji motorycznych neuronów dopaminergicznych.

1-aminoindan, aktywny, 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/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-metylotransferazy (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 ma dobę (164 pacjentów) lub rasagilinę w dawce 1 mg/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 dzienniczków 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. Wiarygodność tych wyników dla pierwotnego punktu końcowego oceny skuteczności potwierdzono w szeregu dodatkowych modeli statystycznych i wykazano w trzech grupach (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem - ITT, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania i analiza wyników w grupach pacjentów, którzy uczestniczyli w całym badaniu).

Do wtórnych punktów końcowych 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 godziny. Bezwzględna dostępność biologiczna rasagiliny po podaniu pojedynczej dawki wynosi około 36%.

Pokarm nie wpływa na wartość T_{max} rasagiliny, choć wartości C_{max} i pole pod krzywą (AUC) ulegają zmniejszeniu o odpowiednio 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. W badaniach *in vitro* wykazano, że obydwa szlaki metaboliczne rasagiliny zależą od układu cytochromu P450, a CYP1A2 jest głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rasagiliny. Wykazano również, że sprzęganie rasagiliny i jej metabolitów, w wyniku czego powstają glukuroniany, jest główną drogą eliminacji.

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 wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej.

Liniowość/nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

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).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Właściwości farmakokinetyczne 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach *in vivo* oraz w kilku testach *in vitro* z użyciem bakterii lub hepatocytów nie wykazano, aby rasagilina posiadała potencjał genotoksyczny. W sytuacji aktywacji metabolicznej rasagilina w stężeniach wykazujących nadmierną cytotoksyczność, nieosiągalną 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 mikrokryształiczna
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana, kukurydziana
Talk
Stearylofumarany sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium.
Wielkości opakowań: 28 lub 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO