

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RASAGILINE VIPHARM, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 1 mg rasagiliny (w postaci 1,438 mg rasagiliny półwinianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami i wytłoczonym oznakowaniem „1” po jednej stronie, o średnicy 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rasagiline Vipharm 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

Produkt leczniczy Rasagiline Vipharm nie jest zalecany dla dzieci i młodzieży, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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 zaburzeniem 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 monoaminoooksydazy (MAO) (włączając w to produkty lecznicze i roślinne wydawane bez recepty - na przykład 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 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 odstawieniem fluoksetyny a rozpoczęciem leczenia rasagilina. Musi upłynąć co najmniej 14 dni między odstawieniem rasagiliny a rozpoczęciem leczenia fluoksetyną lub fluwoksaminą.

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi mogą wystąpić zaburzenia kontroli impulsów. Podobne zgłoszenia zaburzeń kontroli impulsów otrzymywano 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 rasagilina, 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 deksztrometorfanu lub 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 4.5).

Wystąpienie przypadków czerniaka w okresie badań klinicznych 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 wyłącznie 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 roślinne wydawane bez przepisu lekarza - na przykład ziele dziurawca), ze względu na zagrożenie niewybiórczym hamowaniem aktywności MAO, które może prowadzić do przelomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.3).

Zgłaszano ciężkie reakcje 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).

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 wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) / selektywnymi inhibitorami wychwytu 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. Dlatego, zważywszy na hamujące aktywność MAO działanie rasagiliny, należy zachować ostrożność podając leki przeciwdepresyjne.

U pacjentów z chorobą Parkinsona, otrzymujących przez dłuższy czas lewodopę w leczeniu wspomagającym, nie stwierdzono istotnego klinicznie działania 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 leczniczych. 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 tytoń, 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} ~ 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.

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 może wobec tego hamować laktację. Nie wiadomo, czy rasagilina przenika do mleka kobiecego. Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Rasagiline Vipfarm 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 produkt leczniczy Rasagiline Vipfarm nie powoduje u nich działań niepożądanych.

4.8 Działania niepożądane

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

Monoterapia

W poniższym wykazie 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 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, używając następujących określeń: 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 ($< 1/10\ 000$) lub nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	<i>Zespół objawów grypopodobnych (4,7% versus 0,7%)</i>
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:	Reakcja alergiczna (1,3% versus 0,7%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często:	Zmniejszenie łaknienia (0,7% versus 0%)
Zaburzenia psychiczne	

Często:	<i>Depresja (5,4% versus 2%), omamy (1,3% versus 0,7%)</i>
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	<i>Bóle głowy (14,1% versus 11,9%)</i>
Niezbyt często:	<i>Udar naczyniowy mózgu (0,7% versus 0%)</i>
Zaburzenia oka	
Często:	<i>Zapalenie spojówek (2,7% versus 0,7%)</i>
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	<i>Zawroty głowy (2,7% versus 1,3%)</i>
Zaburzenia serca	
Często:	<i>Dławica piersiowa (1,3% versus 0%)</i>
Niezbyt często:	<i>Zawał mięśnia sercowego (0,7% versus 0%)</i>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	<i>Nieżyt nosa (3,4% versus 0,7%)</i>
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	<i>Wzdęcia z oddawaniem gazów (1,3% versus 0%)</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	<i>Zapalenie skóry (2,0% versus 0%)</i>
Niezbyt często:	<i>Wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa (0,7% versus 0%)</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	<i>Bóle mięśniowo-szkieletowe (6,7% versus 2,6%), ból szyi (2,7% versus 0%), zapalenie stawów (1,3% versus 0,7%)</i>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	<i>Nagłe parcie na pęcherz (1,3% versus 0,7%)</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	<i>Gorączka (2,7% versus 1,3%), złe samopoczucie (2% versus 0%)</i>

Leczenie wspomagające

W poniższym wykazie 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 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, używając następujących określeń: 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 ($1/10\ 000$) lub nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Niezbyt często:	<i>Czerniak skóry (0,5% versus 0,3%)</i>

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 obserwowano także 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 dopuszczono łącznego podawania rasagiliny z fluoksetyną czy fluwoksaminą, ale dopuszczono 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 nieznannej ilości żywności o dużej zawartości tyraminy.

Istnieją zgłoszenia dotyczące interakcji w przypadku jednoczesnego stosowania leków sympatykomimetycznych z lekami z grupy inhibitorów MAO. Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano jeden przypadek podwyższonego ciśnienia krwi u pacjenta stosującego jednocześnie rasagilinę i chlorowodorek tetrahydrozolinyl - okulistyczny lek zwężający naczynia krwionośne.

Zaburzenia kontroli impulsów

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami 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 podobną formę zaburzeń kontroli impulsów, obejmującą również kompulsje, natrętne myśli i kompulsywne 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 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

fax: + 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 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 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 przypominać 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 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 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, aktywny, główny metabolit, nie jest inhibitorem MAO-B.

Badania kliniczne

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 katechoło-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 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 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) 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. 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 główną drogą eliminacji jest sprzężanie rasagiliny i jej metabolitów, w wyniku czego powstają glukuroniany.

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 wydalana się z moczem w postaci niezmienionej.

Liniowość lub nielineowość

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

Charakterystyka 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: 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.

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.

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/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
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry: 30 miesięcy
Butelki: 21 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry: brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed światłem.
Butelki: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry: blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku
7, 10, 28, 30, 100 lub 112 tabletek
Butelki: butelka z HDPE z wieczkiem z LDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku
30 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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
tel.: +48 22 679 51 35
fax: +48 22 678 92 87
e-mail: vipharm@vipharm.com.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23239

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2016.06.01

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

2016.06.01