

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ralago 1 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține rasagilină 1 mg (sub formă de hemitartrat de rasagilină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 7 mm, cu margini teșite; pot fi vizibile puncte mai închise la culoare.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ralago este indicat la adulți în tratamentul bolii Parkinson idiopatică (BP) ca monoterapie (fără levodopa) sau ca terapie adăugată (în asociere cu levodopa) la pacienții cu fluctuații motorii la sfârșitul intervalului de administrare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de rasagilină este de 1 mg (un comprimat de Ralago) o dată pe zi, care va fi administrată cu sau fără levodopa.

Vârstnici

Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Rasagilina este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct 4.3).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea rasagilinei trebuie evitată.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară este necesară prudență la inițierea tratamentului cu rasagilină. În cazul progresiei insuficienței hepatice de la ușoară la moderată, administrarea rasagilinei trebuie oprită (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu sunt necesare precauții speciale la pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ralago la copii și adolescenți nu a fost stabilită. Ralago nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația bolii Parkinson.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.
Ralago poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă de inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) (incluzând medicamente și remedii naturiste eliberate fără prescripție medicală, de exemplu sunătoare) sau petidină (vezi pct. 4.5). Trebuie păstrată o pauză de cel puțin 14 zile între întreruperea administrării rasagilinei și începerea tratamentului cu inhibitori MAO sau petidină.

Insuficiență hepatică severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea concomitentă de rasagilină cu alte medicamente

Trebuie evitată administrarea concomitentă de rasagilină cu fluoxetină sau fluvoxamină (vezi pct. 4.5). Este necesară o perioadă de cel puțin cinci săptămâni între oprirea tratamentului cu fluoxetină și inițierea tratamentului cu rasagilină. Între întreruperea administrării rasagilinei și inițierea tratamentului cu fluoxetină sau fluvoxamină este necesară o pauză de cel puțin 14 zile.

Nu este recomandată administrarea concomitentă de rasagilină cu dextrometorfan sau simpatomimetice cum sunt cele prezente în decongestionantele nazale și orale sau în medicamentele pentru tratamentul răcelilor, care conțin efedrină sau pseudoefedrină (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de rasagilină cu levodopa

Întrucât rasagilina potențează efectele levodopa, reacțiile adverse determinate de levodopa pot fi amplificate, iar dischinezia preexistentă exacerbată. Scăderea dozei de levodopa poate ameliora această reacție adversă.

Au existat raportări privind efecte hipotensive atunci când rasagilina este administrată concomitent cu levodopa. Pacienții cu boală Parkinson sunt în mod particular vulnerabili la reacții adverse cum este hipotensiunea arterială, din cauza tulburărilor de mers existente.

Efecte dopaminergice

Somnolență excesivă în timpul zilei (SEZ) și episoade de debut brusc al somnului (DBS)

Rasagilina poate cauza moleșeală și somnolență în timpul zilei și, ocazional, în special dacă este utilizată împreună cu alte medicamente dopaminergice – adormire în timpul activităților cotidiene. Pacienții trebuie informați despre acest lucru și trebuie să li se recomande să manifeste prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în timpul tratamentului cu rasagilină. Pacienții care au manifestat somnolență și/sau un episod de debut brusc al somnului trebuie să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje (vezi pct. 4.7).

Tulburările de control al impulsurilor (TCI)

TCI pot să apară la pacienții tratați cu agoniști dopaminergici și/sau tratamente dopaminergice. Similar, după punerea pe piață, au fost raportate TCI și în cazul rasagilinei. Pacienții trebuie monitorizați în mod regulat pentru depistarea tulburărilor de control al impulsurilor. Pacienții și îngrijitorii acestora trebuie înștiințați asupra simptomelor comportamentale ale tulburărilor de control

al impulsurilor care au fost observate la pacienții tratați cu rasagilină, incluzând cazuri de compulsii, idee obsesivă, dependență patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitate, comportament impulsiv și dependență compulsivă de a cheltui sau de a cumpăra.

Melanom

În cadrul studiilor clinice din perioada programului de dezvoltare a medicamentului, apariția unor cazuri de melanom a impus luarea în considerare a unei posibile asocieri a acestuia cu rasagilina. Datele adunate sugerează că boala Parkinson, și nu un anumit medicament în particular, este asociată cu un risc crescut de cancer tegumentar (nu în exclusivitate cu melanomul). Orice suspiciune de leziune tegumentară trebuie evaluată de către specialist.

Insuficiență hepatică

Este necesară prudență în cazul inițierii tratamentului cu rasagilină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Trebuie evitată utilizarea rasagilinei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. În cazul progresiei insuficienței hepatice de la ușoară la moderată, trebuie oprită administrarea rasagilinei (vezi pct. 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori de MAO

Rasagilina este contraindicată concomitent cu alți inhibitori de MAO, (incluzând medicamente și remedii naturiste eliberate fără prescripție medicală, de exemplu sunătoare), deoarece poate exista un risc pentru inhibarea neselectivă a MAO care poate determina crize de hipertensiune arterială (vezi pct. 4.3).

Petidină

S-au raportat reacții adverse grave în cazul utilizării concomitente de petidină și inhibitori de MAO, incluzând alți inhibitori selectivi ai MAO-B. Utilizarea concomitentă de rasagilină și petidină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Simpatomimetice

Pentru inhibitorii MAO, s-au raportat interacțiuni medicamentoase în cazul utilizării concomitente cu simpatomimetice. De aceea, având în vedere acțiunea de inhibare a MAO exercitată de rasagilină, nu se recomandă administrarea concomitentă de rasagilină și simpatomimetice cum sunt cele conținute în decongestionantele nazale și orale sau în medicația pentru tratamentul răcelii, care conține efedrină sau pseudoefedrină (vezi pct. 4.4).

Dextrometorfan

Există raportări privind interacțiunile medicamentoase în cazul utilizării concomitente de dextrometorfan și inhibitori neselectivi de MAO. De aceea, având în vedere acțiunea de inhibare a MAO exercitată de rasagilină nu este recomandată administrarea concomitentă de rasagilină și dextrometorfan (vezi pct. 4.4).

IRSN/ISRS/antidepresive triciclice și tetraciclice

Utilizarea rasagilinei concomitent cu fluoxetina sau fluvoxamina trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Pentru utilizarea concomitentă de rasagilină cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) /inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) în studii clinice, vezi pct. 4.8.

S-au raportat reacții adverse grave în cazul utilizării concomitente de ISRS, IRSN, antidepresive triciclice și tetraciclice și inhibitori de MAO. De aceea, având în vedere acțiunea de inhibare a MAO exercitată de rasagilină, antidepresivele trebuie administrate cu prudență.

Medicamente care afectează activitatea CYP1A2

Studiile *in vitro* privind metabolizarea au evidențiat faptul că izoenzima 1A2 a citocromului P450 (CYP1A2) este principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea rasagilinei.

Inhibitori ai CYP1A2

Administrarea concomitentă de rasagilină și ciprofloxacina (inhibitor al CYP1A2) crește ASC de rasagilină cu 83%. Administrarea concomitentă de rasagilină și teofilină (substrat al CYP1A2) nu afectează farmacocinetica nici unuia dintre cele două medicamente. Deci, inhibitorii puternici ai CYP1A2 pot modifica concentrația plasmatică a rasagilinei și trebuie administrați cu prudență.

Inductori ai CYP1A2

Există un risc de scădere a concentrației plasmatice de rasagilină la fumători, prin inducerea enzimei de metabolizare CYP1A2.

Alte izoenzime ale citocromului P450

Studiile *in vitro* au evidențiat faptul că rasagilina, la o concentrație de 1 μg/ml (echivalent cu o concentrație de 160 ori mai mare decât media C_{max} ~5,9-8,5 ng/ml, la pacienții cu boală Parkinson după administrarea repetată a 1 mg rasagilină), nu inhibă izoenzimele citocromului P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 și CYP4A. Aceste rezultate indică faptul că este puțin probabil ca rasagilina, la concentrații terapeutice, să producă orice interferență semnificativă clinic cu substratul enzimelor (vezi pct. 5.3).

Levodopa și alte medicamente utilizate în tratamentul bolii Parkinson

La pacienții cu boală Parkinson cărora li s-a administrat rasagilină ca terapie adjuvantă la tratamentul cronic cu levodopa, nu au existat efecte clinice semnificative ale tratamentului cu levodopa asupra clearance-ului rasagilinei.

Administrarea concomitentă de rasagilină și entacaponă crește cu 28% clearance-ul rasagilinei administrată pe cale orală.

Interacțiuni tiramină/rasagilină

Rezultatele a cinci studii cu tiramină (la voluntari și pacienți cu BP), împreună cu rezultatele privind monitorizarea în ambulator a tensiunii arteriale după ingestia de alimente (la 464 pacienți tratați cu 0,5 sau 1 mg pe zi rasagilină sau placebo, ca terapie adăugată la cea cu levodopa, timp de 6 luni fără restricție de tiramină) și faptul că nu sunt raportări privind interacțiunea tiramină/rasagilină în studiile clinice efectuate fără restricții de tiramină, evidențiază faptul că rasagilina poate fi utilizată în siguranță fără dietă cu restricție de tiramină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea rasagilinei la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea rasagilinei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Date non-clinice indică faptul că rasagilina inhibă secreția de prolactină, putând astfel să inhibe lactația. La om, nu se știe dacă rasagilina se excretă în laptele matern. Este necesară prudența în cazul administrării medicamentului mamelor care alăptează.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele rasagilinei asupra fertilității la om. Datele non-clinice indică faptul că rasagilina nu are efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La pacienții care manifestă somnolență/episoade de debut brusc al somnului, rasagilina poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pacienții trebuie avertizați despre riscul de a folosi utilaje și conduce vehicule, până când sunt absolut

siguri că Ralago nu le afectează această capacitate.

Pacienții aflați sub tratament cu rasagilină și care prezintă somnolență și/sau episoade de debut brusc al somnului trebuie informați să nu conducă vehicule și să nu se angajeze în activități pentru care afectarea vigilenței poate crea riscuri de vătămare gravă sau deces pentru ei înșiși sau pentru alte persoane (de exemplu folosirea de utilaje) până când nu au dobândit suficientă experiență privind administrarea rasagilinei și a altor medicamente dopaminergice pentru a determina dacă le este afectată sau nu în mod negativ capacitatea mentală și/sau motorie.

Dacă se manifestă somnolență crescută sau episoade noi de adormire în timpul activităților cotidiene (de exemplu în timpul vizionării emisiunilor de televiziune, călătoriei ca pasager într-un vehicul etc.), în orice moment din timpul tratamentului, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să participe la activități care pot fi periculoase.

Pacienții nu trebuie să conducă vehicule, să folosească utilaje sau să lucreze la înălțime în timpul tratamentului dacă au manifestat anterior somnolență și/sau au adormit fără niciun semn de atenționare înainte de a utiliza rasagilină.

Pacienții trebuie avertizați despre posibilele efecte cumulative ale medicamentelor sedative, ale alcoolului sau ale altor medicamente deprimante ale sistemului nervos central (de exemplu benzodiazepine, antipsihotice, antidepresive) în asociere cu rasagilină sau atunci când sunt administrate medicamente concomitente care determină creșterea concentrației plasmatice de rasagilină (de ex. ciprofloxacina) (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice efectuate la pacienți cu boala Parkinson, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost: cefalee, depresie, vertij și stare gripală (gripă și rinită) atunci când medicamentul a fost administrat în monoterapie; dischinezie, hipotensiune arterială ortostatică, cădere, dureri abdominale, greață și vărsături, precum și xerostomie, când medicamentul a fost administrat ca terapie adjuvantă la tratamentul cu levodopa; dureri musculo-scheletice, cum sunt durerile de spate și de gât, și artralgie, în ambele scheme de tratament.

Aceste reacții adverse nu au fost asociate cu o creștere a ratei de întrerupere a tratamentului.

Listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în Tabelele 1 și 2 în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență, utilizând următoarele convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Monoterapie

Lista sub formă de tabel care urmează include reacțiile adverse care au fost raportate cu incidență mai mare în studiile placebo-controlate, la pacienți care au fost tratați cu rasagilină 1 mg pe zi.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Gripă		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Carcinom cutanat		

Tulburări hematologice și limfatice		Leucopenie		
Tulburări ale sistemului imunitar		Alergie		
Tulburări metabolice și de nutriție			Scăderea apetitului	
Tulburări psihice		Depresie, Halucinații*		Tulburări de control al impulsurilor*
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Accidente cerebrovasculare	Sindrom serotoninergic*, Somnolență excesivă în timpul zilei (SEZ) și episoade de debut brusc al somnului (DBS)*
Tulburări oculare		Conjunctivită		
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij		
Tulburări cardiace		Angină pectorală	Infarct miocardic	
Tulburări vasculare				Hipertensiune arterială*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Rinită		
Tulburări gastro-intestinale		Flatulență		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită	Erupție veziculobuloasă	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Durere musculo-scheletică, Dureri la nivelul gâtului, Artrită		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Micțiune imperioasă		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră, Stare generală de rău		
*Vezi punctul Descrierea reacțiilor adverse selectate				

Terapie adjuvantă

Lista sub formă de tabel care urmează include reacțiile adverse care au fost raportate cu incidență mai mare în studiile placebo-controlate, la pacienți care au fost tratați cu rasagilină 1 mg pe zi.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tumori benigne, maligne și nespecificate			Melanom cutanat*	
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului alimentar		
Tulburări psihice		Halucinații*, Vise anormale	Confuzie	Tulburări de control al impulsurilor*
Tulburări ale sistemului nervos	Dischinezie	Distonie, Sindrom de tunel carpian, Tulburări de echilibru	Accidente cerebrovasculare	Sindrom serotoninergic*, Somnolență excesivă în timpul zilei (SEZ) și episoade de debut brusc al somnului (DBS)*
Tulburări cardiace			Angină pectorală	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială ortostatică*		Hipertensiune arterială*
Tulburări gastro-intestinale		Dureri abdominale, Constipație, Greață și vărsături, Xerostomie		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgiile, Dureri la nivelul gâtului		
Investigații diagnostice		Scădere în greutate		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Căderi		
*Vezi punctul Descrierea reacțiilor adverse selectate				

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipotensiune arterială ortostatică

În studiile în regim orb controlate cu placebo a fost raportată hipotensiune arterială ortostatică severă la un subiect (0,3%) în grupul rasagilină (studii privind terapia adjuvantă) și la niciun subiect în grupul placebo. Datele din studiile clinice mai indică și faptul că hipotensiunea arterială ortostatică apare cel mai frecvent în primele două luni de tratament cu rasagilină și tinde să scadă în timp.

Hipertensiune arterială

Rasagilina inhibă selectiv MAO-B și nu este asociată cu creșterea sensibilității la tiramină la doza indicată (1 mg/zi). În studiile în regim orb controlate cu placebo (privind monoterapia și terapia adjuvantă) nu a fost raportată hipertensiune arterială severă la niciun subiect din grupul rasagilina. În perioada de după punerea pe piață, la pacienții tratați cu rasagilina s-au raportat cazuri de creștere a tensiunii arteriale, inclusiv cazuri rare, grave, de puseu de hipertensiune arterială asociat cu ingerarea unui număr necunoscut de alimente bogate în tiramină. În perioada după punerea pe piață a existat un singur caz de creștere a tensiunii arteriale la un pacient care a utilizat vasoconstrictorul oftalmic, clorhidrat de tetrahidrozolină, în timp ce utiliza rasagilina.

Tulburările de control al impulsurilor

A fost raportat un caz de hipersexualitate în studiul privind monoterapia, controlat cu placebo. Au fost raportate următoarele tulburări în timpul expunerii din perioada de după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută: compulsii, efectuare compulsivă de cumpărături, dermatilomanie, sindrom de dereglare a dopaminei, tulburări de control al impulsurilor, comportament impulsiv, cleptomanie, furt, ideeație obsesivă, tulburare obsesiv-compulsivă, stereotipie, jucarea de jocuri de noroc, dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitate, tulburări psihosexuale, comportament sexual inadecvat.

Jumătate din cazurile de TCI raportate au fost evaluate ca fiind grave. Dintre cazurile raportate, numai cazurile unice nu se recuperaseră la momentul la care au fost raportate.

Somnolență excesivă în timpul zilei (SEZ) și episoade de debut brusc al somnului (DBS)

Somnolența excesivă în timpul zilei (hipersomnie, letargie, sedare, atacuri de somn, somnolență, debut brusc al somnului) poate să apară în cazul pacienților tratați cu agonști dopaminergici și/sau alte tratamente dopaminergice. După punerea pe piață, a fost raportată somnolență excesivă în timpul zilei similară, în cazul rasagilinei.

Au fost raportate cazuri de pacienți tratați cu rasagilina și alte medicamente dopaminergice care au adormit în timpul angajării în activități cotidiene. Deși mulți dintre acești pacienți au raportat somnolență în timpul tratamentului cu rasagilina în asociere cu alte medicamente dopaminergice, unii nu au perceput semne de atenționare, cum ar fi moleșeală excesivă, și au considerat că erau vigilenți imediat înainte de eveniment. Unele dintre aceste evenimente au fost raportate la mai mult de 1 an după inițierea tratamentului.

Halucinații

Boala Parkinson este asociată cu simptome de halucinație și confuzie. În perioada de după punerea pe piață a medicamentului aceste simptome au fost observate și la pacienți cu boală Parkinson tratați cu rasagilina.

Sindrom serotoninergic

Studiile clinice cu rasagilina nu au permis utilizarea concomitentă a fluoxetinei sau fluvoxaminei și rasagilinei, însă următoarele medicamente antidepresive precum și dozele corespunzătoare au fost permise în aceste studii: amitriptilina ≤ 50 mg pe zi, trazodonă ≤ 100 mg pe zi, citalopram ≤ 20 mg pe zi, sertralina ≤ 100 mg pe zi și paroxetina ≤ 30 mg pe zi (vezi pct. 4.5).

În perioada de după punerea pe piață au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic asociat cu agitație, confuzie, rigiditate, febră și mioclonii, care pot pune în pericol viața la pacienții tratați cu antidepresive, meperidina, tramadol, metadona sau propoxifen concomitent cu rasagilina.

Melanom malign

Incidența melanomului cutanat în studiile clinice controlate cu placebo a fost de 2/380 (0,5%) în grupul de tratament cu rasagilina 1 mg ca tratament adjuvant la tratamentul cu levodopa față de incidența de 1/388 (0,3%) în grupul cu placebo. Au fost raportate cazuri suplimentare de melanom malign în perioada de după punerea pe piață. Aceste cazuri au fost considerate grave în toate rapoartele.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru

permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele raportate ca urmare a supradozajului cu rasagilină în doze ce au variat de la 3 mg la 100 mg au inclus: disforie, hipomanie, criză de hipertensiune arterială și sindrom serotoninergic.

Supradozajul poate fi asociat cu o inhibare semnificativă a MAO-A și MAO-B. Într-un studiu cu doză unică, voluntarii sănătoși au fost tratați cu 20 mg pe zi și într-un studiu cu durată de zece zile voluntarii sănătoși au fost tratați cu 10 mg pe zi. Evenimentele adverse au fost ușoare sau moderate și nu au fost legate de administrarea de rasagilină. Într-un studiu cu doze crescătoare, la pacienții tratați cronic cu levodopa cărora li s-au administrat 10 mg pe zi rasagilină, s-au raportat reacții adverse cardiovasculare (incluzând hipertensiunea arterială și hipotensiunea ortostatică) care s-au remis după întreruperea tratamentului. Aceste simptome se aseamănă cu cele observate în cazul inhibitorilor neselectivi de MAO.

Management

Nu există un antidot specific. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați și este necesară instituirea unui tratament corespunzător simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiparkinsoniene; inhibitori de monoaminoxidază-B, codul ATC: N04BD02.

Mecanism de acțiune

S-a demonstrat că rasagilina este un inhibitor potent, ireversibil, selectiv de MAO-B, care poate produce o creștere a concentrației extracelulare de dopamină la nivelul corpilor striati. Concentrația crescută de dopamină și creșterea ulterioară a activității dopaminergice pare a media efectele benefice ale rasagilinei observate pe modele de disfuncții motorii dopaminergice.

1-Aminoindan este un metabolit activ, principal, care nu este un inhibitor al MAO-B.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea rasagilinei a fost stabilită în trei studii: ca monoterapie în studiul I și ca terapie adăugată în asociere cu levodopa în studiile II și III.

Monoterapie

În studiul I, au fost randomizați 404 pacienți pentru a li se administra placebo (138 pacienți), rasagilină 1 mg pe zi (134 pacienți) sau rasagilină 2 mg pe zi (132 pacienți) și au fost tratați timp de 26 săptămâni, fără să existe un comparator activ.

În acest studiu, parametrul principal de eficacitate a constat în modificarea față de momentul de începere al tratamentului a scorului total pe Scala de evaluare unificată a bolii Parkinson (Unified

Parkinson's Disease rating Scale - UPDRS, părțile I-III). Diferența între modificările medii de la momentul inițial până la săptămâna 26/incheiere (LOCF, Last observation Carried Forward – Ultima observație efectuată) a fost semnificativă statistic (UPDRS, părțile I-III: pentru rasagilină 1 mg, comparativ cu placebo -4,2, Î 95% [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$; pentru rasagilină 2 mg, comparativ cu placebo -3,6, Î 95% [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$, UPDRS Motor, partea II: pentru rasagilină 1 mg, comparativ cu placebo -2,7, Î 95% [-3,87, -1,55], $p < 0,0001$; pentru rasagilină 2 mg, comparativ cu placebo -1,68, Î 95% [-2,85, -0,51], $p = 0,0050$. Efectul a fost evident, totuși amplitudinea acestuia a fost modestă la populația de pacienți cu boală ușoară. S-a observat un efect benefic și semnificativ în ceea ce privește calitatea vieții (așa cum s-a evaluat conform scalei PD-QUALIF).

Terapie adjuvantă

În studiul II pacienții au fost randomizați pentru a li se administra placebo (229 pacienți) sau rasagilină 1 mg pe zi (231 pacienți) sau inhibitor de catecol-O-metil transferază (COMT), entacaponă 200 mg administrate concomitent cu schema pentru dozele de levodopa (LD)/inhibitor de decarboxilază (227 pacienți), și au fost tratați timp de 18 săptămâni. În studiul III pacienții au fost randomizați pentru a li se administra placebo (159 pacienți), rasagilină 0,5 mg pe zi (164 pacienți) sau rasagilină 1 mg pe zi (149 pacienți), și au fost tratați timp de 26 săptămâni.

În ambele studii, parametrul principal de eficacitate a fost modificarea față de momentul de începere al tratamentului a numărului mediu de ore care au fost petrecute în stare „OFF” (cu simptomatologie prezentă) în cursul zilei (determinate pe baza unui jurnal pe 24 ore, completat în ambulator timp de 3 zile înainte de fiecare vizită de evaluare).

În studiul II, diferența medie între numărul orelor petrecute în stare „OFF”, comparativ cu placebo a fost -0,78 ore, Î 95% [-1,18, -0,39], $p < 0,0001$. Scăderea medie totală zilnică a timpului OFF a fost similară în grupul tratat cu entacaponă (-0,80 ore, Î 95% [-1,20, -0,41], $p < 0,0001$) față de cea observată în grupul tratat cu rasagilină 1 mg. În studiul III, media diferențelor comparativ cu placebo a fost -0,94 ore, Î 95% [-1,36, -0,51], $p < 0,0001$. A existat, de asemenea, o ameliorare semnificativă statistic față de placebo în grupul tratat cu rasagilină 0,5 mg, dar amplitudinea ameliorării a fost mai mică. Consistența rezultatelor privind obiectivul final principal de eficacitate a fost confirmată printr-o baterie suplimentară de modele statistice și a fost demonstrată pe trei cohorte (ITT, per protocol și persoane care au finalizat studiul). Parametrul secundar de eficacitate include evaluarea globală a ameliorărilor făcute de către examinator, scorurile subscalei Activități ale vieții zilnice (Activities of Daily Living - ADL) în timpul perioadei OFF și UPDRS motor în perioada ON (fără simptomatologie). Rasagilina a determinat un beneficiu semnificativ statistic comparativ cu placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Rasagilina este absorbită rapid, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) atingându-se în aproximativ 0,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a unei doze unice de rasagilină este de aproximativ 36%. Alimentele nu afectează T_{max} al rasagilinei, deși C_{max} și expunerea (ASC) sunt scăzute cu aproximativ 60%, respectiv 20%, când medicamentul este administrat împreună cu alimente bogate în lipide. Deoarece ASC nu este substanțial afectată, rasagilina poate fi administrată cu sau fără alimente.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție după o doză unică de rasagilină administrată intravenos este 243 l. După administrarea pe cale orală a unei doze unice de rasagilină marcată cu ^{14}C , legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 60 până la 70%.

Metabolizare

Rasagilina este metabolizată aproape complet la nivel hepatic înainte de a fi excretată. Metabolizarea rasagilinei se desfășoară pe două căi principale: N-dezalchilare și/sau hidroxilare până la formarea de 1-Aminoindan, 3-hidroxi-N-propargil-1 aminoindan și 3-hidroxi-1-aminoindan. Experimentele *in vitro* evidențiază faptul că amândouă căile de metabolizare a rasagilinei sunt dependente de sistemul citocromului P450, CYP1A2 fiind

izoenzima principală implicată în metabolizarea rasagilinei. S-a constatat faptul că conjugarea rasagilinei și a metaboliților ei este o cale principală de eliminare. Experimentele *ex vivo* și *in vitro* demonstrează că rasagilina nu este nici inhibitor și nici inductor al enzimelor majore ale CYP450 (vezi pct. 4.5).

Eliminare

După administrarea pe cale orală a rasagilinei marcate cu ^{14}C , eliminarea se face în principal pe cale urinară (62,6%) și secundar prin materiile fecale (21,8%), cu o eliminare totală de 84,4% din doză într-o perioadă de 38 zile. Mai puțin de 1% din rasagilina se excretă prin urină ca produs nemodificat.

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica rasagilinei este lineară la doze peste 0,5-2 mg la pacienții cu boală Parkinson. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal este de 0,6-2 ore.

Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, ASC și C_{\max} au fost crescute cu 80%, respectiv cu 38%. La subiecții cu insuficiență hepatică moderată, ASC și C_{\max} au fost crescute cu 568%, respectiv cu 83% (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Caracteristicile farmacocineticii rasagilinei la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/minut) și moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut) sunt similare cu cele ale subiecților sănătoși.

Vârstnici

Vârsta are o influență minoră asupra farmacocineticii rasagilinei la vârstnici (> 65 ani) (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Rasagilina nu a prezentat potențial genotoxic *in vivo* și pe o serie de sisteme *in vitro* în care s-au folosit bacterii sau hepatocite. În prezența activării metaboliților, rasagilina a indus o creștere a aberațiilor cromozomiale la concentrații cu citotoxicitate excesivă, care nu este realizabilă în condițiile utilizării clinice.

Rasagilina nu a fost carcinogenă la șobolan în cazul expunerii sistemice de 84-339 ori expunerea plasmatică așteptată la om, la 1 mg pe zi. La șoarece, s-a observat creșterea incidenței adenoamelor asociate bronhiolar/alveolar și/sau a carcinoamelor, la expuneri sistemice de 144-213 ori expunerea plasmatică așteptată la om în cazul administrării a 1 mg pe zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Amidon de porumb pregelatinizat (tip 1500)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc
Acid stearic

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: cutie cu 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84 și 90 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13667/2021/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2021