

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ Azilect[®], 1 mg, tablete

INN: rasagilin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 1 mg rasagilina (u obliku rasagilin-mezilata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, ravne, fasetirane tablete, bele do skoro bele boje, sa jedne strane tablete je utisnuta oznaka "GIL 1".

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Azilect je indikovano za tretman idiopatske Parkinsonove bolesti (PB) u monoterapiji (bez levodope) ili kao dopunska terapija (sa levodopom) kod pacijenata sa fluktuacijama pri kraju doznog intervala levodope.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Rasagilin se primenjuje oralno, u dozi od 1 mg (1 tableta preparata AZILECT) jedanput dnevno, sa levodopom ili bez nje.

Stariji:

Nisu potrebne promene u doziranju kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija:

Bezbednosna primena i efikasnost preparata Azilect nije utvrđena kod dece i adolescenata. Ne postoje relevantni podaci o primeni preparata Azilect u lečenju Parkinsonove bolesti u pedijatrijskoj populaciji.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Primena rasagilina kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Treba izbegavati primenu rasagilina kod pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre. Potreban je oprez pri uvođenju rasagilina kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre. U slučaju progresije od blagog ka umerenom oštećenju jetre, treba obustaviti dalju primenu rasagilina (videti odeljak 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:

Kod pacijenta sa oštećenjem funkcije bubrega nisu potrebne posebne mere opreza.

Način primene

Za orlanu primenu.

Azilect se može uzimati sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na rasagilin ili neki od pomoćnih sastojaka leka (videti odeljak 6.1).

Istovremena primena drugih inhibitora monoamino oksidaze (MAO) (uključujući lekove i prirodne proizvode koji se izdaju bez lekarskog recepta, kao što je kantarion) ili petidina (videti odeljak 4.5). Najmanje 14 dana treba da protekne između obustavljanja rasagilina i započinjanja tretmana sa MAO inhibitorima ili petidinom.

Rasagilin je kontraindikovan kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Treba izbegavati istovremenu primenu rasagilina i fluoksetina ili fluvoksamina (videti odeljak 4.5). Najmanje pet nedelja treba da protekne između obustavljanja fluoksetina i započinjanja tretmana sa rasagilinom. Najmanje 14 dana treba da protekne između obustavljanja rasagilina i započinjanja tretmana sa fluoksetinom ili fluvoksaminom.

Ne preporučuje se istovremena primena rasagilina i dekstrometorfana ili simpatomimetika kao što su oni prisutni u nazalnim ili oralnim dekongestivima ili preparatima za prehladu koji sadrže efedrin ili pseudoefedrin (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena rasagilina i levodopa

Budući da rasagilin pojačava delovanje levodope, neželjene reakcije levodope mogu se povećati i već postojeća diskinezija pogoršati. Sniženje doze levodope može ublažiti ovu neželjenu reakciju.

Bilo je prijava hipotenzivnog delovanja kada je rasagilin uziman istovremeno sa levodopom. Pacijenti sa Parkinsonovom bolesti posebno su osetljivi na neželjene reakcije hipotenzije zbog postojećih problema sa hodanjem.

Dopaminergično delovanje

Prekomerna dnevna pospanost i epizode iznenadnog nastupa sna

Rasagilin može prouzrokovati dnevnu omamljenost, somnolenciju i povremeno posebno ako se primenjuje sa drugim dopaminergičkim lekovima, padanje u san tokom dnevnih aktivnosti. Pacijente treba obavestiti o tome i savetovati ih da budu oprezni dok upravljaju vozilima ili rade sa mašinama tokom terapije rasagilinom. Pacijenti koji su osetili somnolenciju i/ili epizodu iznenadnog nastupa sna moraju da se suzdržavaju od upravljanja vozilima i rada sa mašinama (videti deo 4.7).

Poremećaji kontrole impulse

Poremećaji kontrole impulsa mogu da se pojave kod pacijenata lečenih agonistima dopamina i/ili dopaminergičkim lekovima. U periodu nakon stavljanja leka u promet primljene su slične prijave poremećaja kontrole impulsa sa rasagilinom. Pacijenti se moraju redovno nadzirati zbog razvoja poremećaja kontrole impulsa. Pacijenti i staratelji moraju biti upoznati sa bihevioralnim simptomima poremećaja kontrole impulsa koji su bili primećeni kod pacijenata lečenih rasagilinom, uključujući slučajeve kompulzija, opsesivnih misli, patološkog kockanja, povećanog libida, hiperseksualnosti, impulsivnog ponašanja i kompulsivnog trošenja ili kupovanja.

Melanom

Pojava slučajeva melanoma u toku programa kliničkog razvoja zahtevala je razmatranje moguće povezanosti sa

rasagilinom. Prikupljeni podaci upućuju da je sama Parkinsonova bolest, a ne određeni lek, u vezi sa povećanim rizikom od kancera kože (ne isključivo melanoma). Svaku sumnjivu kožnu leziju treba da ispita lekar specijalista.

Insuficijencija jetre

Rasagilin treba oprezno uvoditi kod pacijenata sa blagom insuficijencijom jetre. Treba izbegavati primenu rasagilina kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. U slučaju progresije od blagog ka umerenom oštećenju funkcije jetre, treba obustaviti dalju primenu rasagilina (videti odeljak 5.2).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Postoji određeni broj poznatih interakcija između neselektivnih MAO inhibitora i drugih lekova.

MAO inhibitori

Rasagilin se ne sme primenjivati zajedno sa drugim MAO inhibitorima, (uključujući lekove i prirodne proizvode koji se izdaju bez lekarskog recepta, kao što je kantarion), jer postoji rizik od neselektivne inhibicije MAO koja može dovesti do hipertenzivnih kriza (videti odeljak 4.3).

Petidini

Zapažene su ozbiljne neželjene reakcije pri istovremenoj primeni petidina i MAO inhibitora, kao i drugog selektivnog MAO-B inhibitora. Istovremena primena rasagilina i petidina je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Simpatomimetici

Zabeležene su interakcije pri istovremenoj primeni MAO inhibitora i simpatomimetskih lekova.

Prema tome, imajući u vidu inhibitornu aktivnost rasagilina na MAO, ne preporučuje se istovremena primena rasagilina i simpatomimetika, kao što su oni prisutni u nazalnim ili oralnim dekongestivima ili preparatima za prehladu koji sadrže efedrin ili pseudoefedrin (videti odeljak 4.4).

Dekstrometorfan

Zabeležene su interakcije pri istovremenoj primeni dekstrometorfana i neselektivnih MAO inhibitora. Prema tome, imajući u vidu inhibitornu aktivnost rasagilina na MAO, ne preporučuje se istovremena primena rasagilina i dekstrometorfana (videti odeljak 4.4).

SNRI/SSRI, triciklični i tetraciklični antidepresivi

Treba izbegavati istovremenu primenu rasagilina i fluoksetina ili fluvoksamina (videti odeljak 4.4). Za

informacije o istovremenoj primeni rasagilina i selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI)/selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina-noradrenalina (SNRI), u kliničkim ispitivanjima pogledati odeljak 4.8.

Postoje izveštaji o ozbiljnim neželjenim reakcijama pri istovremenoj primeni SSRI, SNRI, tricikličnih i tetracikličnih antidepresiva, sa MAO inhibitorima. Prema tome, imajući u vidu inhibitornu aktivnost rasagilina na MAO, antidepresive treba primenjivati sa oprezom.

Levodopa i drugi lekovi za lečenje Parkinsonove bolesti

Kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji primaju hroničnu terapiju levodopom i rasagilin kao dopunsku terapiju, nema klinički značajnog uticaja levodope na klirens rasagilina. Istovremena primena rasagilina i entakapona povećava oralni klirens rasagilina 28%.

CYP1A2

In vitro metabolička ispitivanja su pokazala da je citohrom P450 1A2 (CYP1A2) glavni enzim odgovoran za metabolizam rasagilina.

Istovremena primena rasagilina i ciprofloksacina (inhibitor CYP1A2) povećala je AUC rasagilina za 83%. Istovremena primena rasagilina i teofilina (supstrat za CYP1A2) nije uticala na farmakokinetiku ovih lekova. Prema tome, potentni inhibitori CYP1A2 mogu da izmene plazmatske koncentracije rasagilina i treba ih primenjivati sa oprezom.

Postoji rizik da bi plazmatske koncentracije rasagilina kod pušača mogle biti smanjene, usled indukcije metaboličkog enzima CYP1A2.

P450 izoenzimi

In vitro ispitivanja su pokazala da rasagilin u koncentraciji od 1mikrogram/ml (ekvivalentno nivou koji je 160 puta veći od prosečne C_{max} ~ 5,9-8,5 nanogram/ml kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji su primili višestruku dozu od 1 mg rasagilina), ne inhibira citohrom P450 izoenzime, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP4A. Ovi rezultati ukazuju da je malo verovatno da terapijske koncentracije rasagilina izazivaju klinički značajnu interferenciju sa supstratima za ove enzyme (videti odeljak 5.3).

Interakcija tiramin/rasagilin:

Rezultati pet studija izlaganja tiraminu (sa dobrovoljcima i pacijentima sa PB), zajedno sa rezultatima kućnog praćenja krvnog pritiska nakon obroka (464 pacijenta tretiranih sa 0,5 ili 1 mg/dan rasagilina ili placebom, kao dopunska terapija levodopi, tokom šest meseci bez ograničenja unosa tiramina), kao i činjenica da nema izveštaja o interakciji tiramin/rasagilin u kliničkim ispitivanjima sprovedenim bez ograničenja unosa tiramina, ukazuju da se rasagilin može bezbedno primenjivati bez ograničenja unosa tiramina u ishrani.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o primeni rasagilina kod trudnica . Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). U cilju preventivnih mera, trebalo bi izbegavati propisivanje rasagilina trudnicama .

Dojenje

Eksperimentalni podaci ukazuju da rasagilin inhibira sekreciju prolaktina, i na taj način može da inhibira laktaciju. Nije poznato da li se rasagilin izlučuje u majčino mleko. Potreban je oprez pri primeni rasagilina kod dojilja.

Fertilitet

Nema dostupnih podataka da li rasagilin utiče na fertilitet. Non-clinical podaci ukazuju na to da rasagilin ne utiče na fertilitet.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kod pacijenata koji osećaju somnolenciju/epizode iznenadnog nastupa sna, rasagilin može značajno da utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

Pacijenti treba da budu oprezni pri upravljanju opasnim mašinama, uključujući motorna vozila, dok nisu dovoljno sigurni da rasagilin na njih ne utiče štetno.

Pacijente koji se leče rasagilinom i koji osećaju somnolenciju i/ili imaju epizode iznenadnog nastupa sna treba obavestiti da se suzdrže od vožnje ili učešća u aktivnostima pri kojima narušena pažnja može njih ili druge dovesti u opasnost od ozbiljne povrede ili smrti (npr. upravljanje mašinama) sve dok ne steknu dovoljno iskustva sa rasagilinom i drugim dopaminergičkim lekovima kako bi mogli da procene utiče li lek negativno na njihove mentalne i/ili motorne sposobnosti.

U slučaju povećane somnolencije ili novih epizoda nastupa sna tokom dnevnih aktivnosti (na primer, gledanja televizije, vožnje u automobilu kao putnik itd.) bilo kada tokom lečenja, pacijent ne sme voziti ni učestvovati u potencijalno opasnim aktivnostima.

Pacijenti ne smeju da voze, upravljaju mašinama ili rade na visinama tokom lečenja ako su prethodno osećali somnolenciju i/ili zaspali bez upozorenja pre primene rasagilina.

Pacijente treba upozoriti na moguće dodatne efekte lekova za smirenje, alkohola ili drugih depresora centralnog nervnog sistema (na primer benzodiazepina, antipsihotika, antidepresiva) u kombinaciji sa rasagilinom ili prilikom istovremenog uzimanja lekova koji povećavaju nivo rasagilina u plazmi (na primer ciprofloksacin) (videti deo 4.4).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim ispitivanjima Parkinsonove bolesti neželjene reakcije koje su pacijenti najčešće prijavljivali bile su:

glavobolja, depresija, vrtoglavica i grip (influenca i rinitis) kod monoterapije; diskinezija, ortostatska hipotenzija, pad, bol u abdomenu, mučnina i povraćanje i suva usta kod dodatne terapije uz levodopu; mišićno-koštani bol kao bol u leđima i vratu i artralgiya u oba terapijska režima. Te neželjene reakcije nisu bile povezane sa povećanom stopom prestanka primene leka.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene u tabelama 1 i 2 prema klasifikaciji organskih sistema i učestalosti prema sledećem pravilu: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), vrlo retko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se proceniti iz dostupnih podataka).

Monoterapija

Niže navedeni tabelarni prikaz uključuje neželjene reakcije koje su bile prijavljene sa većom incidencom u placebo kontrolisanim ispitivanjima, kod pacijenata koji su primali 1 mg/dan rasagilina.

Infekcije i infestacije Često: <i>influenca</i>
Neoplazme benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe) Često: karcinom kože
Poremećaji krvi i limfnog sistema Često: leukopenija
Imunski poremećaji Često: alergija
Poremećaji metabolizma i ishrane Povremeno: smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji Često: <i>depresija</i> , halucinacije; nepoznato: poremećaj kontrole impulsa
Poremećaji nervnog sistema Veoma često: <i>glavobolja</i> ; nepoznato: serotoniniski sindrom, Prekomerna dnevna pospanost (EDS) i epizode iznenadnog sna (SOS)
Povremeno: cerebrovaskularni akcident
Poremećaji oka Često: <i>konjuktivitis</i>
Poremećaji uha i labirinta Često: vertigo

Kardiološki poremećaji Često: angina pectoris Povremeno: infarkt miokarda
Vaskularni poremećaji Nepoznato: hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji Često: <i>rinitis</i>
Gastrointestinalni poremećaji Često: flatulencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Često: <i>dermatitis</i> Povremeno: vezikulo-bulozni osip
Poremećaji mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva Često: <i>mišićno-skeletni bol</i> , <i>bol u vratu</i> , artritis
Poremećaji i urinarnog sistema Često: hitan nagon za uriniranje
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene Često: <i>groznica</i> , <i>iscrpljenost</i>

Dopunska terapija

Lista navedena ispod uključuje neželjene reakcije koje su zapažene u placebo-kontrolisanim ispitivanjima sa višom učestalošću kod pacijenata koji su primali rasagilin 1 mg/dan.

Neoplazme benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe) Povremeno: melanom kože
Poremećaji metabolizma i ishrane Često: smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji Često: halucinacije , abnormalni snovi Povremeno: konfuzija ; Nepoznato: poremećaji kontrole impulsa
Poremećaji nervnog sistema Veoma često: <i>diskinezija</i> Često: distonija , sindrom karpanog tunela , poremećaj ravnoteže Povremeno: cerebrovaskularni akcident ; nepoznato: serotoninški sindrom, Prekomerna dnevna pospanost (EDS) i epizode iznenadnog sna (SOS)
Kardiološki poremećaji Povremeno: angina pectoris
Vaskularni poremećaji Često: <i>ortostatska hipotenzija</i> ; nepoznato: hipertenzija
Gastrointestinalni poremećaji Često: <i>abdominalni bol</i> , <i>konstipacija</i> , <i>mučnina i povraćanje</i> , suva usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Često: osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva Često: artralgija, bol u vratu
Ispitivanja Često: <i>smanjenje telesne mase</i>
Povrede, trovanja i komplikacije Često: pad
hirurških i medicinskih procedura Često: pad

Opis odabranih neželjenih reakcija

Ortostatska hipotenzija

U slepim placebom kontrolisanim ispitivanjima zabeležena je teška ortostatska hipotenzija kod jednog ispitanika (0,3 %) u grupi koja je primala rasagilin (dodatna ispitivanja), a nijedan slučaj u grupi koja je primala placebo. Podaci iz kliničkog ispitivanja nadalje ukazuju na to da se ortostatska hipotenzija pojavljuje najčešće u prva dva meseca terapije rasagilinom i da se sa vremenom smanjuje.

Hipertenzija

Rasagilin selektivno inhibira MAO-B i nije povezan sa povećanom osetljivošću na tiramin pri naznačenoj dozi (1 mg/dan). U slepim placebom kontrolisanim ispitivanjima (monoterapija i dodatna terapija) teška hipertenzija nije zabeležena ni kod jednog ispitanika u grupi koja je primala rasagilin. U periodu nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi povišenog krvnog pritiska, uključujući i retke ozbiljne slučajeve hipertenzivne krize povezane sa ingestijom nepoznatih količina hrane bogate tiraminom kod pacijenta koji su uzimali rasagilin. U periodu nakon stavljanja leka u promet bio je jedan slučaj povišenog krvnog pritiska kod pacijenta koji je primenjivao oftalmički vazokonstriktor tetrahidrozolinhlorid tokom uzimanja rasagilina.

Poremećaji kontrole impulsa

U placebom kontroliranom ispitivanju monoterapije zabeležen je jedan slučaj hiperseksualnosti. Sledeći su slučajevi prijavljeni tokom izloženosti nakon stavljanja leka u promet sa nepoznatom učestalošću: kompulzije, kompulzivno kupovanje, dermatilomanija, sindrom disregulacije dopamina, poremećaj kontrole impulsa, impulsivno ponašanje, kleptomanija, krađa, opsesivne misli, opsesivno- kompulzivni poremećaj, stereotipija, kockanje, patološko kockanje, povećani libido, hiperseksualnost, psihoseksualni poremećaj, neprimereno seksualno ponašanje. Polovina prijavljenih slučajeva poremećaja kontrole impulsa ocenjena je ozbiljnima. Samo u pojedinim od svih prijavljenih slučajeva nije došlo do oporavka u vreme prijave.

Prekomerna dnevna pospanost i epizode iznenadnog nastupa sna

Prekomerna dnevna pospanost (hipersomnija, letargija, sedacija, napadi sna, somnolencija, iznenadni nastup sna) mogu se javiti kod pacijenata lečenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim lekovima. U periodu nakon stavljanja leka u promet prijavljen je sličan obrazac prekomerne dnevne pospanosti s rasagilinom.

Zabeleženi su slučajevi pacijenata lečenih rasagilinom i drugim dopaminergicima koji su zaspali dok su obavljali svakodnevne aktivnosti. Iako je većina ovih pacijenata prijavila somnolenciju dok je primala rasagilin u kombinaciji sa drugim dopaminergičkim lekovima, neki nisu osetili znake upozorenja poput prekomerne omamljenosti i verovali su da su neposredno pre događaja bili prisebni. Neki od tih događaja zabeleženi su nakon više od godine dana od početka lečenja.

Halucinacije

Parkinsonova bolest se povezuje sa simptomima halucinacija i konfuzije. U iskustvu nakon stavljanja leka u promet, ovi su simptomi zapaženi i kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću lečenih rasagilinom.

Serotoninski sindrom

U kliničkim ispitivanjima rasagilina nije bila dozvoljena istovremena upotreba fluoksetina ili fluvoksamina sa rasagilinom, ali sledeći antidepresivi i doze bili su dozvoljeni u ispitivanjima rasagilina: amitriptilin \leq 50 mg/dnevno, trazodon \leq 100 mg/dnevno, citalopram \leq 20 mg/dnevno, sertralin \leq 100 mg/dnevno i paroksetin \leq 30 mg/dnevno (videti do 4.5).

U periodu nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su po život opasni slučajevi serotoninskog sindroma povezanog sa agitacijom, konfuzijom, rigidnošću, pireksijom i mioklonusom kod pacijenata lečenih antidepresivima, meperidinom, tramadolom, metadonom ili propoksifenom istovremeno sa rasagilinom.

Maligni melanom

Incidenca melanoma kože u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima iznosila je 2/380 (0,5 %) u grupi koja je primala rasagilin u dozi od 1 mg kao dodatnu terapiju levodopi naspram incidence od 1/388 (0,3 %) u grupi koja je primala placebo. Dodatni slučajevi malignog melanoma prijavljeni su tokom perioda nakon stavljanja leka u promet. Ti su slučajevi u svim prijavama smatrani ozbiljnim.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi prijavljeni nakon predoziranja rasagilina u dozama u rasponu od 3 mg do 100 mg uključuju hipomaniju, hipertenzivnu krizu i serotoninski sindrom.

Prekomerno doziranje može biti povezano sa značajnom inhibicijom oba MAO-A i MAO-B. U jednoj dozi studiji zdravi dobrovoljci su primali 20 mg dnevno i u desetodnevnoj studiji primili su zdravi dobrovoljci 10 mg / dan. Neželjene reakcije su blage ili umerene i nisu povezane sa tretmanom rasagilina. U studiji o eskalaciji doza kod pacijenata na hroničnoj terapiji levodopi, tretiranim sa 10 mg / dan rasagilina, javili su se o kardiovaskularnim neželjenim reakcijama (uključujući hipertenziju i posturalnu hipotenziju), koji su se rešili nakon prekida terapije. Ovi simptomi mogu da podsećaju na one koje se posmatraju sa neselektivnim MAOinhibitorima.

Terapija

Ne postoji specifičan antidot. U slučaju predoziranja, pacijenti treba pratiti i uspostaviti odgovarajuću simptomatsku i pomoćnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiparkinsonici, inhibitori monoamino oksidaze - tipa B (MAO-B).

ATC šifra: N04BD02

Mehanizam dejstva:

Pokazano je da je rasagilin potentan, ireverzibilni selektivni MAO-B inhibitor, koji može da izazove porast ekstracelularne koncentracije dopamina u strijatumu. Povećani nivo dopamina i posledično povećanje dopaminergičke aktivnosti verovatno doprinose povoljnom dejstvu rasagilina koje se vide u modelima dopaminergičke motorne disfunkcije.

Glavni aktivni metabolit je l-aminoindan, koji nije MAO-B inhibitor.

Klinička ispitivanja:

Efikasnost rasagilina utvrđena je u tri studije: kao monoterapija u studiji I i kao dopunska terapija levodopi u studijama II i III.

Monoterapija:

U studiji I, 404 pacijenta su randomizovana da primaju placebo (138 pacijenata), rasagilin 1 mg/dan (134 pacijenta) ili rasagilin 2 mg/dan (132 pacijenta) tokom 26 nedelja, bez aktivnog komparatora.

U ovoj studiji, primarna mera efikasnosti bila je promena u ukupnom broju bodova na Uniformisanoj skali za procenu Parkinsonove bolesti u odnosu na početak terapije (eng. Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS, delovi I-III). Razlika između prosečnih promena od početka do 26. nedelje/završetka studije ("preneto poslednje zapažanje", eng. Last Observation Carried Forward, LOCF) bila je statistički značajna (UPDRS, delovi I-III: za rasagilin 1 mg u poređenju sa placebom -4.2, 95% CI (interval poverenja) [-5.7, -2.7]; $p < 0.0001$; za rasagilin 2 mg u poređenju sa placebom -3.6, 95% CI [-5.0, -2.1]; $p < 0.0001$, UPDRS motorni, deo II: za rasagilin 1 mg u poređenju sa placebom -2.7, 95% CI [-3.87, -1.55], $p < 0.0001$; za rasagilin 2 mg u poređenju sa placebom -1.68, 95% CI [-2.85, -0.51], $p = 0.0050$). Efekat je bio evidentan, iako je u populaciji pacijenata sa blagom bolešću bio manje izražen. Postojao je značajan i koristan efekat na kvalitet života (procenjeno skalom PD-QUALIF).

Dopunska terapija:

U studiji II, pacijenti su randomizovano raspodeljeni da primaju placebo (229 pacijenata), ili rasagilin 1 mg/dan (231 pacijent) ili inhibitor katehol-O-metil transferaze (COMT), entakapon, 200 mg, zajedno sa planiranim dozama levodope (LD)/ inhibitora dekarboksilaze (227 pacijenata), i tretirani su tokom 18 nedelja. U studiji III, pacijenti su randomizovano raspodeljeni da primaju placebo (159 pacijenata), rasagilin 0.5 mg/dan (164 pacijenata), ili rasagilin 1 mg/dan (149 pacijenata), i tretirani su tokom 26 nedelja.

U obe studije, primarna mera efikasnosti bila je promena u periodu terapije u odnosu na prosečan broj sati u "OFF" ("isključenom") stanju tokom jednog dana (određeno na osnovu "24 satnih" kućnih dnevnika koji se popunjavaju tokom 3 dana pre svake kontrolne posete).

U studiji II, prosečna razlika u broju sati provedenih u "OFF" stanju u poređenju sa placebom bila je -0,78 h, 95% CI [-1,18, -0,39], $p = 0,0001$ za grupu koja je primala rasagilin 1 mg/dan. Prosečno ukupno dnevno smanjenje "OFF" vremena bilo je slično kao u grupi koja je primala entakapon (-0.80 h, 95% CI [-1,20, -0,41], $p < 0,0001$);

U studiji III prosečna razlika u poređenju sa placebom bila je -0,94 h, 95% CI [-1,36, -0,51], $p < 0,0001$. Statistički značajno poboljšanje u odnosu na placebo postojalo je i u grupi koja je primala rasagilin 0,5 mg, ali je razlika u efektima bila manja. Robusnost rezultata za praćeni primarni ishod potvrđena je u bateriji dodatnih statističkih modela, i pokazana je u tri kohorte (ITT – pacijenti koji su randomizovani u studiju, per protocol – pacijenti koji su započeli protokol i, treća kohorta, pacijenti koji su završili kompletno ispitivanje).

Sekundarne mere efikasnosti su uključile globalnu procenu poboljšanja od strane ispitivača, skorove na pod-skali Aktivnosti svakodnevnog života (eng. Activities of Daily Living, ADL) u "OFF" fazi i UPDRS motornoj pod-skali u "ON" fazi. Rasagilin je uzrokovao statistički značajno poboljšanje u odnosu na placebo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija: Rasagilin se brzo resorbuje, i dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za približno 0,5 h. Apsolutna biološka raspoloživost pojedinačne doze rasagilina iznosi oko 36%.

Hrana ne utiče na T_{max} rasagilina, iako su C_{max} i izloženost leku (AUC) smanjeni za približno 60%, odnosno 20%, kada se lek uzme sa veoma masnom hranom. Budući da se AUC ne menja značajno, rasagilin

može da se uzima sa hranom ili bez nje.

Distribucija: Srednji volumen distribucije nakon pojedinačne intravenske doze rasagilina iznosi 243 l. Vezivanje za proteine plazme nakon pojedinačne oralne doze ¹⁴C-obeležnog rasagilina je približno 60 do 70%.

Metabolizam: Rasagilin podleže gotovo kompletnoj biotransformaciji u jetri pre izlučivanja. Metabolizam rasagilina se odvija preko dva glavna puta: N-dealkilacije i/ili hidrosilacije, i daje:

1-aminoindan, 3-hidroksi-N-propargil-1-aminoindan i 3 hidroksi-1-aminoindan. In vitro eksperimenti pokazuju da su oba puta metabolizma rasagilina zavisna od citohrom P450 sistema, a CYP1A2 je glavni izoenzim uključen u metabolizam rasagilina. Konjugacija rasagilina i njegovih metabolita do glukuronida takođe predstavlja važan put eliminacije.

Ex vivo i in vitro eksperimenti pokazuju da rasagilin nije ni inhibitor niti induktor većih CYP450 enzima (vidi odeljak 4.5).

Izlučivanje: Nakon oralne primene ¹⁴C-obeležnog rasagilina, eliminacija se prvenstveno odvija putem urina (62.6%), a dodatno putem fecesa (21.8%), sa ukupnom detekcijom 84.4% primenjene doze u toku 38 dana. Manje od 1% rasagilina se neizmenjenom obliku izluči urinom.

Linearnost/ne-linearnost: Farmakokinetika rasagilina je linearna u rasponu doza 0.5-2 mg. Terminalno poluvreme eliminacije je 0.6-2 h.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Kod osoba sa blagim oštećenjem funkcije jetre, AUC i C_{max} su povećani za 80%, odnosno 38%. Kod osoba sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, AUC i C_{max} su povećani za 568%, odnosno 83% (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:

Farmakokinetičke karakteristike rasagilina kod osoba sa blagim (CL_{cr} 50-80 ml/min) i umerenim (CL_{cr} 30-49 ml/min) oštećenjem bubrega su slične kao i kod zdravih osoba.

Stariji:

Godine imaju malo uticaja na farmakokinetiku rasagilina (>65 godina)(videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci, bazirani na konvencionalnim farmakološkim studijama bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti, ne otkrivaju poseban rizik za primenu rasagilina kod ljudi.

Rasagilin ne pokazuje genotoksični potencijal *in vivo* i u nekoliko *in vitro* sistema uz korišćenje bakterija ili hepatocita. U prisustvu metaboličke aktivacije, rasagilin izaziva povećanje hromozomskih aberacija pri koncentracijama koje su izraženo citotoksične, a koje se ne mogu dostići u uslovima kliničke primene.

Rasagilin nije bio karcinogen kod pacova pri sistemske izloženosti, koja je 84-339 puta prevazišla očekivane plazmatske koncentracije pri primeni 1 mg/dan kod ljudi. Kod miševa, pri sistemske izloženosti koja je 144-213 puta veća od očekivane plazmatske koncentracije kod ljudi pri primeni 1 mg/dan, zapažena je povećana učestalost kombinovanih bronhiolarnih/alveolarnih adenoma i/ili karcinoma.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol;
skrob, kukuruzni;
skrob, kukuruzni, preželatinizovani; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; stearinska kiselina;
talk.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od Aluminijum/aluminijum materijala.

Spoljašnje pakovanje : složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 4 blistera sa po 7 tableta, ukupno 28 tableta.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala, koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD, Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole : 2748/2007/12

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03433-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.11.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 03.09.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2018.