CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Asanix PPH, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie tabletki o skośnie ściętych krawędziach. Średnica tabletki to około 6,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Asanix PPH wskazany jest do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w leczeniu wspomagającym (z lewodopą) u pacjentów z wahaniami skuteczności lewodopy w wyniku efektu wyczerpania dawki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka rasagiliny to 1 mg (jedna tabletka produktu leczniczego Asanix PPH) raz na dobę przyjmowana z lewodopą lub bez lewodopy.

Osoby w podeszłym wieku
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Rasagilina jest przeciwwskazana do stosowania 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 postać o umiarkowanym nasileniu należy przerwać podawanie rasagiliny (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Asanix PPH u dzieci i młodzieży. Stosowanie produktu leczniczego Asanix PPH u dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Parkinsona nie jest właściwe.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Produkt leczniczy Asanix PPH można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Jednoczesne leczenie innymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (w tym produktami leczniczymi i roślinnymi wydawanymi bez recepty - na przykład zielem dziurawca) lub petydyną (patrz punkt 4.5). Musi upłynąć co najmniej 14 dni między odstawieniem rasagiliny a rozpoczęciem leczenia inhibitorami MAO lub petydyną.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne stosowanie rasagiliny z innymi produktami leczniczymi

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

Nie zaleca się 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).

Jednoczesne stosowanie rasagiliny i lewodopy
Rasagilina wzmaga działanie lewodopy, dlatego może dojść do nasilenia działań niepożądanych lewodopy i zaostrzenia występującej wcześniej dyskinezy. Zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić te działania niepożądane.

Zgłaszano występowanie efektu hipotensyjnego podczas jednoczesnego stosowania rasagiliny i lewodopy. Pacjenci z chorobą Parkinsona są szczególnie podatni na działania niepożądane związane z obniżeniem ciśnienia z powodu występujących zaburzeń chodu.

Działanie dopaminergiczne

Nadmierna senność w ciągu dnia i epizody nagłego zasypiania
Rasagilina może powodować senność i ospałość w ciągu dnia oraz czasem zasypianie podczas wykonywania codziennych czynności, szczególnie w przypadku stosowania z innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi. Trzeba o tym poinformować pacjentów oraz zalecić im zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn w trakcie leczenia rasagiliną. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego zaśnięcia, nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn (patrz punkt 4.7).

Zaburzenia kontroli impulsów
U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi mogą wystąpić zaburzenia kontroli impulsów. Podobne zgłoszenia zaburzeń kontroli impulsów odnotowano 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 rasagiliną, w tym o przypadkach kompulsji, natrętnych myśli, patologicznym uzależnieniu od hazardu,

zwiększonym libido, hiperseksualności, impulsywnych zachowaniach, kompulsywnym wydawaniu pieniędzy lub niepohamowanych zakupach.

Czerniak
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 wyłącznie czerniaka). Każda budząca podejrzenie zmiana skórna powinna być zbadana przez specjalistę.

Zaburzenia czynności wątroby
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 postać o umiarkowanym nasileniu należy przerwać podawanie rasagiliny (patrz punkt 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory MAO
Rasagilina jest przeciwwskazana do stosowania z innymi inhibitorami MAO (włączając w to produkty lecznicze i środki 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).

Petydyna
Zgłaszano ciężkie reakcje niepożądane podczas jednoczesnego stosowania petydyny i inhibitorów MAO, w tym innego selektywnego inhibitora MAO-B. Jednoczesne podawanie rasagiliny i petydyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Sympatykomimetyki
Zgłaszano interakcje inhibitorów MAO z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi o działaniu sympatykomimetycznym. Zatem, zważywszy na hamujące aktywność MAO działanie rasagiliny, nie zaleca się jednoczesnego podawania rasagiliny i sympatykomimetyków, takich jak wchodzące w skład produktów leczniczych zmniejszających przekrwienie błony śluzowej podawanych do nosa i doustnie albo produktów przeciw przeziębieniu zawierających efedrynę lub pseudoefedrynę (patrz punkt 4.4).

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

SNRI/SSRI/trójpierścieniowe i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne
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. Z tego względu, zważywszy na hamujące aktywność MAO działanie rasagiliny, należy zachować ostrożność podając leki przeciwdepresyjne.

Produkty lecznicze wpływające na aktywność CYP1A2
Badania metabolizmu prowadzone *in vitro* wykazały, że cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm rasagiliny.

Inhibitory CYP1A2
Jednoczesne podawanie rasagiliny i cyprofloksacyny (inhibitora CYP1A2) zwiększyło wartość AUC rasagiliny o 83%. Podawanie w skojarzeniu rasagiliny i teofiliny (substratu CYP1A2) nie wpłynęło na właściwości farmakokinetyczne żadnego z tych produktów leczniczych. Zatem, silne inhibitory CYP1A2 mogą zmieniać stężenie rasagiliny w osoczu i należy zachować ostrożność podczas ich podawania.

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

Inne izoenzymy cytochromu P450
Badania *in vitro* wykazały, że rasagilina w stężeniu 1 µg/ml (co odpowiada stężeniu 160 razy przekraczającemu średnią wartość C_{max} ~ 5,9-8,5 ng/ml u pacjentów z chorobą Parkinsona po wielokrotnym podaniu dawki 1 mg rasagiliny) nie hamowała aktywności izoenzymów cytochromu P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP4A. Wyniki te wskazują, że nie jest prawdopodobne, aby rasagilina w stężeniach leczniczych wywierała istotne klinicznie działanie na substraty tych enzymów (patrz punkt 5.2).

Lewodopa i inne produkty lecznicze stosowane w chorobie Parkinsona
U pacjentów z chorobą Parkinsona, otrzymujących rasagilinę w leczeniu wspomagającym do przewlekłego leczenia lewodopą, nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu lewodopy na klirens rasagiliny.

Jednoczesne podawanie rasagiliny i entakaponu zwiększyło o 28% klirens podawanej doustnie rasagiliny.

Interakcja tyramina/rasagilina
Wyniki pięciu badań prowokacyjnych z użyciem tyraminy (u ochotników i pacjentów z chorobą Parkinsona) oraz wyniki monitorowania w warunkach domowych ciśnienia krwi po posiłkach (u 464 pacjentów otrzymujących rasagilinę w dawce 0,5 lub 1 mg na dobę albo placebo w leczeniu wspomagającym z lewodopą przez 6 miesięcy bez ograniczeń w podaży tyraminy) oraz fakt, że nie zgłaszano interakcji tyraminy i rasagiliny w badaniach klinicznych nie ograniczających podaży tyraminy, wskazują że rasagilinę można bezpiecznie stosować bez ograniczania zawartości tyraminy w diecie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak danych dotyczących stosowania rasagiliny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania rasagiliny w okresie ciąży.

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

Płodność
Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu rasagiliny na płodność u ludzi. Dane niekliniczne wskazują, że rasagilina nie wpływa na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

U pacjentów wykazujących senność/epizody nagłego zasypiania, rasagilina może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Pacjentów należy ostrzec, by zachowali ostrożność w związku z obsługiwaniem niebezpiecznych maszyn, w tym pojazdów mechanicznych, istniejącym dopóki nie upewnią się, że rasagilina nie powoduje u nich działań niepożądanych.

Pacjentów leczonych rasagiliną, u których występuje senność i (lub) epizody nagłego zasypiania, należy poinformować, aby nie prowadzili pojazdów ani nie wykonywali czynności podczas których zmniejszona uwaga może narazić ich lub inne osoby na ryzyko ciężkiego urazu lub śmierci (np. obsługiwanie maszyn), dopóki nie upewnią się, w jaki sposób rasagilina i inne dopaminergiczne produkty lecznicze wpływają na ich sprawność umysłową i (lub) motoryczną.

Jeśli w jakimkolwiek momencie w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi zwiększona senność lub nowy epizod nagłego zaśnięcia podczas wykonywania codziennych czynności (np. oglądania telewizji, jazdy samochodem jako pasażer itp.), pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani podejmować potencjalnie niebezpiecznych aktywności.
Pacjenci, u których wcześniej, przed stosowaniem rasagiliny, wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego niespodziewanego zaśnięcia, nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani pracować na wysokościach w trakcie leczenia.

Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia działania addycyjnego uspokajających produktów leczniczych, alkoholu i innych produktów leczniczych działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (np. benzodiazepiny, przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne produkty lecznicze) stosowanych w skojarzeniu z rasagiliną lub podczas jednoczesnego przyjmowania produktów leczniczych, które zwiększają stężenie rasagiliny w osoczu (np. cyprofloksacyna) (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą Parkinsona do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: bóle głowy, depresja, zawroty głowy i grypa (nieżyt nosa) w przypadku monoterapii; dyskinezy, niedociśnienie ortostatyczne, upadek, ból brzucha, nudności i wymioty oraz suchość w jamie ustnej w przypadku leczenia wspomagającego do lewodopy; bóle mięśniowo-szkieletowe tj. ból pleców i szyi oraz bóle stawów w przypadku obu schematów leczenia. Powyższe działania niepożądane nie były związane z podwyższonym odsetkiem przerwania stosowania produktu leczniczego.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono w tabeli 1 i 2 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, którą zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Monoterapia
W poniższym tabelarycznym wykazie wymieniono działania niepożądane, które zgłaszano z większą częstością w
badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów otrzymujących rasagilinę w dawce 1 mg/dobę.

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Nieznana**

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grypa		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Rak skóry		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego		Alergia		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Depresja, Omamy*		Zaburzenia kontroli impulsów*
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy		Udar naczyniowy mózgu	Zespół serotoninowy*, Nadmierna senność w ciągu dnia i epizody nagłego zasypiania*
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy		
Zaburzenia serca		Dławica piersiowa	Zawał mięśnia sercowego	
Zaburzenia naczyniowe				Nadciśnienie*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Nieżyt nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit		Wzdęcia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry	Wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśniowo-szkieletowe, Ból szyi, Zapalenie stawów		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nagłe parcie na mocz		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka, Złe samopoczucie		
*Patrz opis wybranych działań niepożądanych				

Leczenie wspomagające
W poniższym tabelarycznym wykazie wymieniono reakcje niepożądane, które zgłaszano z większą częstością w badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów otrzymujących rasagilinę w dawce 1 mg/dobę.

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Nieznana**
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone			Czerniak skóry*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia		
Zaburzenia psychiczne		Omamy*, Nietypowe sny	Splątanie	Zaburzenia kontroli impulsów*
Zaburzenia układu nerwowego	Dyskinezy	Dystonia, Zespół cieśni nadgarstka, Zaburzenia równowagi	Udar naczyniowy mózgu	Zespół serotoninowy*, Nadmierna senność w ciągu dnia i epizody nagłego zasypiania*
Zaburzenia serca			Dławica piersiowa	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne*		Nadciśnienie*
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, Zaparcia, Nudności i wymioty, Suchość w jamie ustnej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów, Ból szyi		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadek		
*Patrz opis wybranych działań niepożądanych				

<u>Opis wybranych działań niepożądanych</u>

Niedociśnienie ortostatyczne
W badaniach kontrolowanych placebo prowadzonych metodą ślepej próby niedociśnienie ortostatyczne wystąpiło u jednego pacjenta (0,3%) w grupie otrzymującej rasagilinę (w badaniu leczenia wspomagającego). W grupie otrzymującej placebo nie odnotowano żadnych przypadków.

Ponadto, z danych uzyskanych w badaniach klinicznych wynika, że niedociśnienie ortostatyczne najczęściej występuje podczas pierwszych dwóch miesięcy leczenia rasagiliną i zazwyczaj ustępuje z czasem.

Nadciśnienie
Rasagilina w zalecanej dawce (1 mg/dobę) selektywnie hamuje aktywność inhibitora MAO-B i nie jest związana z podwyższoną wrażliwością na tyraminę. W badaniach kontrolowanych placebo prowadzonych metodą ślepej próby (monoterapia i leczenie wspomagające) w grupie otrzymującej rasagilinę nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego nadciśnienia. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych rasagiliną zgłaszano przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, w tym rzadkie ciężkie przypadki przełomu nadciśnieniowego po spożyciu nieznanej ilości żywności o dużej zawartości tyraminy.
Po wprowadzeniu leku do obrotu zanotowano jeden przypadek podwyższonego ciśnienia krwi u pacjenta stosującego jednocześnie rasagilinę i chlorowodorek tetrahydrozoliny - okulistyczny lek zwężający naczynia krwionośne.

Zaburzenia kontroli impulsów
W badaniu kontrolowanym placebo, w którym stosowano monoterapię, odnotowano jeden przypadek hiperseksualności. Po wprowadzaniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano poniższe działania niepożądane z nieznaną częstością występowania: natręctwa, kompulsywne zakupy, patologiczne skubanie skóry, zespół dysregulacji dopaminowej, zaburzenia kontroli impulsów, impulsywne zachowania, kleptomania, kradzież, obsesyjne myśli, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, stereotypy, hazard, uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, zaburzenia psychoseksualne, niewłaściwe zachowania seksualne. Połowę przypadków zaburzeń kontroli impulsów oceniono jako ciężkie. Tylko pojedyncze z odnotowanych przypadków nie ustąpiły do czasu ich zgłoszenia.

Nadmierna senność w ciągu dnia i epizody nagłego zasypiania
U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi może wystąpić nadmierna senność w ciągu dnia (hipersomnia, letarg, uspokojenie, napady snu, ospałość, nagłe zasypianie). Po wprowadzeniu rasagiliny do obrotu zgłaszano podobny wzór nadmiernej senności w ciągu dnia.
U pacjentów leczonych rasagiliną i innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi zgłaszano przypadki zasypiania podczas wykonywania codziennych czynności. Chociaż wielu z tych pacjentów zgłaszało ospałość w trakcie leczenia rasagiliną z innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi, niektórzy twierdzili, że nie wystąpiły u nich żadne oznaki ostrzegawcze przed zaśnięciem, takie jak nadmierna senność, oraz byli przekonani, że byli w pełni przytomni tuż przed wystąpieniem epizodu. Niektóre z tych zdarzeń zgłaszano po upływie ponad 1 roku od rozpoczęcia leczenia.

Omamy
W chorobie Parkinsona występują takie objawy jak omamy i splątanie. W doświadczeniach uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu objawy te obserwowano także u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych rasagiliną.

Zespół serotoninowy
W badaniach klinicznych nie zezwalano na łączne podawanie rasagiliny z fluoksetyną czy fluwoksaminą, ale dopuszczano podawanie rasagiliny z wymienionymi poniżej lekami przeciwdepresyjnymi w następujących dawkach: amitryptylina ≤50 mg/dobę, trazodon ≤100 mg/dobę, citalopram ≤20 mg/dobę, sertralina ≤100 mg/dobę i paroksetyna ≤30 mg/dobę (patrz punkt 4.5).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne, meperydynę, tramadol, metadon lub propoksyfen w połączeniu z rasagiliną odnotowano przypadki zagrażającego życiu zespołu serotoninowego z towarzyszącym pobudzeniem, splątaniem, sztywnością, gorączką i drgawkami klonicznymi mięśni.

Czerniak złośliwy
Częstość występowania czerniaka skóry w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wynosiła 2/380 (0,5%) w grupie otrzymującej 1 mg rasagiliny jako leczenie wspomagające do lewodopy

w porównaniu z 1/338 (0,3%) w grupie placebo. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano dalsze przypadki czerniaka złośliwego. We wszystkich zgłoszeniach przypadki te określono jako ciężkie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
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.

Postępowanie

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 mają udział w korzystnym działaniu rasagiliny obserwowanym w modelach dysfunkcji motorycznych neuronów dopaminergicznych.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność rasagiliny 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" (ang. *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. Pewność tych wyników dla pierwotnego punktu końcowego oceny skuteczności potwierdzono w zestawie 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 wydaleniem. 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 sprzęganie rasagiliny i jej metabolitów, w wyniku czego powstają glukuronidy, jest główną drogą eliminacji. Badania *ex vivo* i *in vitro* wykazały, że rasagilina nie jest ani inhibitorem ani induktorem głównych enzymów CYP450 (patrz punkt 4.5).

Eliminacja
Po podaniu doustnym rasagiliny znakowanej ^{14}C eliminacja następowała głównie z moczem (62,6 %) i w mniejszym stopniu z kałem (21,8%), z całkowitym odzyskiem 84,4% dawki w ciągu 38 dni. Mniej niż 1% rasagiliny wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej.

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

Zaburzenia czynności wątroby
U osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wartości AUC i C_{max} były większe odpowiednio o 80% i 38%. U osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości AUC i C_{max} były większe odpowiednio o 568% i 83% (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek
Charakterystyka właściwości farmakokinetycznych rasagiliny u osób z łagodnymi (CL_{kr} 50-80 ml/min) i umiarkowanymi (CL_{kr} 30-49 ml/min) zaburzeniami czynności nerek była podobna jak u zdrowych osób.

Osoby w podeszłym wieku
U osób w podeszłym wieku (>65 lat) wiek ma niewielki wpływ na farmakokinetykę rasagiliny (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych, dotyczących Bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają 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, nieosiągalnych 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

Mikrokrystaliczna celuloza
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana (kukurydziana)
Talk
Sodu stearylofumaran

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków podczas przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium-Aluminium; blistry z folii przezroczystej PCV/PE/PVDC-Aluminium.
Wielkość opakowań 7, 10, 28, 30, 60, 84, 98, 100, 112 tabletek.

Pojemniki na tabletki z HDPE, zamknięte zakrętką z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierającą środek osuszający (żel krzemionkowy).
Wielkość opakowań 30, 100 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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23049

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.03.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.08.2019 r.

ChPL zgodna z Decyzją Prezesa URPLWMiPB
nr DZL-ZLE.4021.4952.2019.2KS z dn. 14.08.2019 r.