

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 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

Rasagilina se administrează pe cale orală, în doză de 1 mg o dată pe zi cu sau fără levodopa. Medicamentul poate fi administrat cu sau fără alimente.

Vârstnici

Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Ralago nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți, datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Utilizarea rasagilinei 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).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară modificarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală.

4.3 Contraindicații

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

Administrarea concomitentă de inhibitori de monoaminooxidază (MAO) (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.

Rasagilina este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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.

Tulburările de control al impulsurilor (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.

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

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

Nu este recomandată administrarea concomitentă de rasagilină și dextrometorfan sau simpatomimetice, cum sunt cele din compoziția decongestionantelor nazale și orale sau medicamente pentru tratamentul răcelilor, care conțin efedrină sau pseudoefedrină (vezi pct. 4.5).

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, se asociază cu un risc crescut de cancer tegumentar (nu în exclusivitate cu melanomul). Orice suspiciune de leziune tegumentară trebuie evaluată de către medicul specialist.

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

Există un număr de interacțiuni cunoscute între inhibitorii neselectivi de MAO și alte medicamente. Rasagilina nu trebuie administrată concomitent cu alți inhibitori de MAO, (incluzând medicamente și medicamente din plante 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).

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).

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).

Există raportări privind interacțiunile medicamentoase în cazul utilizării concomitente de dextrometofan 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 dextrometofan (vezi pct. 4.4).

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, antidepressive triciclice și tetraciclice și inhibitori de MAO. De aceea, având în vedere acțiunea de inhibare a MAO exercitată de rasagilină, antidepressivele trebuie administrate cu prudență.

În boala Parkinson, în cadrul terapiei adăugate la pacienți aflați sub tratament cronic cu levodopa nu există efecte clinice semnificative privind influența tratamentului cu levodopa asupra clearance-ului rasagilinei.

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

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

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 pacienți 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.

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

Pentru rasagilină nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Medicamentul nu va fi prescris decât cu prudență la femeia gravidă.

Date experimentale 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.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și 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.

4.8 Reacții adverse

În cadrul programului clinic pentru rasagilină au fost tratați cu rasagilină un total de 1361 pacienți pentru 3076,4 pacienți-ani. În studii de tip dublu orb, placebo - controlate au fost tratați 529 pacienți cu rasagilină 1 mg pe zi, pentru 212 pacienți-ani și 539 pacienți cărora li s-a administrat placebo, pentru 213 pacienți-ani.

Monoterapie

Lista 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 (grupul rasagilină n=149, grupul placebo n=151).

Reacțiile adverse cu cel puțin 2% diferență față de placebo sunt marcate cu litere *italic*.

În paranteze este menționată incidența reacțiilor adverse (% din pacienți) pentru rasagilină față de placebo.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență utilizându-se următoarea convenție: 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 ($< 1/10000$).

Infecții și infestări <i>Frecvente: gripă (4,7% față de 0,7%)</i>
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) <i>Frecvente: carcinom cutanat (1,3% față de 0,7%)</i>
Tulburări hematologice și limfatice <i>Frecvente: leucopenie (1,3% față de 0%)</i>
Tulburări ale sistemului imunitar <i>Frecvente: alergii (1,3% față de 0,7%)</i>
Tulburări metabolice și de nutriție <i>Mai puțin frecvente: scăderea apetitului alimentar (0,7 față de 0%)</i>
Tulburări psihice <i>Frecvente: depresie (5,4% față de 2%), halucinații (1,3% față de 0,7%)</i>
Tulburări ale sistemului nervos <i>Foarte frecvente: cefalee (14,1% față de 11,9%)</i>

Mai puțin frecvente: accidente cerebrovasculare (0,7% față de 0%)
Tulburări oculare Frecvente: <i>conjunctivită</i> (2,7% față de 0,7%)
Tulburări acustice și vestibulare: Frecvente: vertij (2,7% față de 1,3%)
Tulburări cardiace Frecvente: angină pectorală (1,3% față de 0%) Mai puțin frecvente: infarct miocardic (0,7% față de 0%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente: <i>rinită</i> (3,4% față de 0,7%)
Tulburări gastro-intestinale Frecvente: flatulență (1,3% față de 0%)
Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente: <i>dermatită</i> (2,0% față de 0%) Mai puțin frecvente: erupție tranzitorie veziculobuloasă (0,7% față de 0%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Frecvente: <i>durere musculoscheletică</i> (6,7% față de 2,6%), <i>dureri la nivelul gâtului</i> (2,7% față de 0%), <i>artrită</i> (1,3% față de 0,7%)
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente: micțiune imperioasă (1,3% față de 0,7%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Frecvente: febră (2,7% față de 1,3%), <i>stare generală de rău</i> (2% față de 0%)

Terapie adăugată

Lista care urmează include reacții adverse care au fost raportate cu incidență mai mare în studiile placebo - controlate la pacienții care au fost tratați cu rasagilină 1 mg pe zi (grupul rasagilină n=380, grupul placebo n=388). În paranteze sunt menționate incidențele reacțiilor adverse (% de pacienți) la rasagilină față de placebo.

Reacțiile adverse cu cel puțin 2% diferență față de placebo sunt scrise cu caractere *italice*.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, utilizându-se următoarea convenție: 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 ($< 1/10000$).

Tumori benigne, maligne și nespecificate Mai puțin frecvente: melanom (0,5% față de 0,3%)
Tulburări metabolice și de nutriție Frecvente: scăderea apetitului alimentar (2,4% față de 0,8%)
Tulburări psihice Frecvente: halucinații (2,9% față de 2,1 %), vise anormale (2,1 față de 0,8%) Mai puțin frecvente: confuzie (0,8% față de 0,5%)
Tulburări ale sistemului nervos Foarte frecvente: <i>dischinezie</i> (10,5 % față de 6,2%) Frecvente: distonie (2,4% față de 0,8%), sindrom de tunel carpian (1,3% față de 0%), tulburări de echilibru (1,6% față de 0,3%) Mai puțin frecvente: accidente vasculare cerebrale (0,5 % față de 0,3%)
Tulburări cardiace Mai puțin frecvente: angină pectorală (0,5% față de 0%)
Tulburări vasculare Frecvente: <i>hipotensiune ortostatică</i> (3,9% față de 0,8%)
Tulburări gastro-intestinale Frecvente: <i>dureri abdominale</i> (4,2% față de 1,3%), <i>constipație</i> (4,2% față de 2,1%), <i>greață și vărsături</i> (8,4% față de 6,2%), xerostomie (3,4% față de 1,8%)
Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente: erupție cutanată tranzitorie (1,1% față de 0,3%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: artralgiile (2,4% față de 2,1%), dureri la nivelul gâtului (1,3% față de 0,5%)
Investigații diagnostice Frecvente: scădere în greutate (4,5% față de 1,5%)
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate Frecvente: căderi (4,7% față de 3,4%)

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

S-au raportat reacții adverse grave în cazul utilizării concomitente de ISRS, IRSN, antidepressive triciclice și tetraciclice și inhibitori MAO. În perioada după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de sindrom serotoninergic asociat cu agitație, confuzie, rigiditate, febră și mioclonii la pacienții tratați cu antidepressive/IRSN concomitent cu rasagilină.

Studiile clinice cu rasagilină nu au permis utilizarea concomitentă a fluoxetinei sau fluvoxaminei și rasagilinei, însă următoarele medicamente antidepressive precum și dozele corespunzătoare au fost permise în aceste studii: amitriptilină ≤ 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. Nu au existat cazuri de sindrom serotoninergic în programul clinic al rasagilinei în care 115 pacienți au fost expuși concomitent la rasagilină și antidepressive triciclice, iar 141 pacienți au fost expuși la rasagilină și ISRS/ IRSN).

În perioada după punerea pe piață, la pacienții tratați cu rasagilină s-au raportat cazuri de creștere a presiunii arteriale, inclusiv cazuri rare de puseu de hipertensiune arterială asociat cu ingerarea unui număr necunoscut de alimente bogate în tiramină.

În ceea ce privește inhibitorii MAO au existat raportări de interacțiuni medicamentoase în timpul utilizării concomitente de medicamente simpatomimetice.

În perioada după punerea pe piață a existat un singur caz de creștere a presiunii arteriale la pacienții care au utilizat vasoconstrictorul oftalmic, clorhidrat de tetrahidrozolină, în timp ce utilizau rasagilină.

Tulburările de control al impulsurilor

Dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, dependența compulsivă de a cheltui sau de a cumpăra, apetitul alimentar excesiv sau cel compulsiv pot să apară în cazul pacienților tratați cu agonisți dopaminergici și/sau alte tratamente dopaminergice. După punerea pe piață, au fost raportate tulburări de control al impulsurilor similare în cazul rasagilinei, care au inclus de asemenea compulsii, ideeație obsesivă și comportament impulsiv (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V***.

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 pacienți 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.

Tratament

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 corpiilor striate. 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/încheiere (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, ÎI 95% [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$; pentru rasagilină 2 mg, comparativ cu placebo -3,6, ÎI 95% [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$, UPDRS Motor, partea II: pentru rasagilină 1 mg, comparativ cu placebo -2,7, ÎI 95% [-3,87, -1,55], $p < 0,0001$; pentru rasagilină 2 mg, comparativ cu placebo -1,68, ÎI 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 adăugată:

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, ÎI 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, ÎI 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, ÎI 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 făcută 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 biotransformată 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 metabolizilor ei este o cale principală de eliminare.

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 rasagilină se excretă prin urină ca produs nemodificat.

Liniaritate/non-liniaritate

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu 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).

Pacienți cu 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.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

8287/2015/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2016