ROLDAP

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROLDAP 1 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1 mg di rasagilina (equivalente a 1,438 mg di rasagilina emitartrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse di colore bianco-biancastro, rotonde, piatte con bordi smussati e recanti "1" inciso su un lato, con un diametro di 8 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ROLDAP è indicato negli adulti per il trattamento della malattia di Parkinson idiopatica sia in monoterapia (senza levodopa) che in terapia di associazione (con levodopa) nei pazienti con fluttuazioni di fine dose.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La dose raccomandata di rasagilina è 1 mg (una compressa di ROLDAP) una volta al giorno, da assumere con o senza levodopa.

Anziani
Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Rasagilina è controindicata in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).
Evitare l'uso di rasagilina in pazienti con moderata compromissione epatica.
Si raccomanda cautela all'inizio del trattamento con rasagilina in pazienti con lieve compromissione epatica. In caso di evoluzione della compromissione epatica da lieve a moderata il trattamento con rasagilina va interrotto (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

Danno renale
Non sono richieste speciali precauzioni nei pazienti con danno renale.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di ROLDAP nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ROLDAP nella popolazione pediatrica per l'indicazione malattia di Parkinson.

Modo di somministrazione

Per uso orale.
ROLDAP può essere assunto sia a digiuno sia a stomaco pieno.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Trattamento concomitante con altri inibitori delle monoaminoossidasi (MAO) (inclusi i medicinali ed i prodotti naturali senza obbligo di prescrizione, come l'erba di San Giovanni) o petidina (vedere paragrafo 4.5). Bisogna attendere almeno 14 giorni tra l'interruzione del trattamento con rasagilina e l'inizio della terapia con inibitori delle MAO o petidina.

Compromissione epatica grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso concomitante di rasagilina con altri medicinali

Evitare l'uso concomitante di rasagilina e fluoxetina o fluvoxamina (vedere paragrafo 4.5). Attendere almeno cinque settimane dall'interruzione del trattamento con fluoxetina prima di iniziare la terapia con rasagilina. Attendere almeno 14 giorni tra l'interruzione del trattamento con rasagilina e l'inizio del trattamento con fluoxetina o fluvoxamina.

L'uso concomitante di rasagilina e destrometorfano o simpaticomimetici, come quelli presenti nei decongestionanti nasali e orali e farmaci contro il raffreddore contenenti efedrina o pseudoefedrina, non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante di rasagilina e levodopa
Dal momento che rasagilina potenzia gli effetti della levodopa, le reazioni avverse alla levodopa possono essere aumentate e la discinesia preesistente può essere aggravata. Ridurre la dose di levodopa può migliorare questa reazione avversa.

Ci sono state segnalazioni di effetti ipotensivi quando rasagilina viene assunta in concomitanza con la levodopa. I pazienti con malattia di Parkinson sono particolarmente vulnerabili alle reazioni avverse dell'ipotensione a causa della presenza di problemi di deambulazione.

Effetti dopaminergici

Episodi di sonnolenza diurna eccessiva (Excessive daytime sleepiness, EDS) e di insorgenza improvvisa di sonno (sudden sleep onset, SOS)
Rasagilina può causare sonnolenza diurna, sonnolenza e, occasionalmente, addormentamento durante le attività di vita quotidiana - specialmente se usata con altri medicinali dopaminergici. I pazienti devono essere informati di ciò e avvertiti di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari nel corso del trattamento con rasagilina. I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di insorgenza improvvisa di sonno devono astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.7).

Disturbi del controllo degli impulsi (*impulse control disorders, ICD*)
Gli ICD possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o trattamenti dopaminergici. Analoghe segnalazioni di disturbi del controllo degli impulsi (ICD) sono state ricevute, durante il periodo post-marketing, relativamente a pazienti trattati con rasagilina. I pazienti devono essere controllati con regolarità in relazione allo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi si prende cura di loro, devono essere consapevoli dei sintomi comportamentali dei disturbi del controllo degli impulsi che sono stati osservati in pazienti trattati con rasagilina, che comprendono casi di compulsioni, pensieri ossessivi, gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, comportamento impulsivo e spese o acquisti compulsivi.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Melanoma

Uno studio di coorte retrospettivo ha suggerito un possibile aumento del rischio di melanoma con l'uso di rasagilina, specialmente in pazienti con una maggiore durata di esposizione a rasagilina e/o con la dose cumulativa più alta di rasagilina. Ogni lesione cutanea sospetta deve essere valutata da uno specialista. Ai pazienti bisogna quindi consigliare di sottoporsi a controllo medico se viene identificata una nuova lesione cutanea o una lesione che si sta modificando.

Compromissione epatica

Si raccomanda cautela all'inizio del trattamento con rasagilina in pazienti con lieve compromissione epatica. Evitare l'uso di rasagilina in pazienti con moderata compromissione epatica. In caso di evoluzione della compromissione epatica da lieve a moderata il trattamento con rasagilina va interrotto (vedere paragrafo 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inibitori delle MAO

Rasagilina è controindicata in associazione con altri inibitori delle MAO (inclusi i medicinali ed i prodotti naturali senza obbligo di prescrizione, come l'erba di San Giovanni) poiché esiste il rischio di un'inibizione non selettiva delle MAO con possibile insorgenza di crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.3).

Petidina

Reazioni avverse gravi sono state segnalate con l'uso concomitante di petidina e inibitori delle MAO, così come un altro inibitore selettivo delle MAO-B. È controindicata la somministrazione concomitante di rasagilina e petidina (vedere paragrafo 4.3).

Simpaticomimetici

L'uso concomitante di inibitori delle MAO e medicinali simpaticomimetici ha dato luogo a fenomeni di interazione farmacologica. Quindi, data l'attività di inibizione delle MAO di rasagilina, si sconsiglia la somministrazione concomitante di rasagilina e simpaticomimetici, come quelli presenti nei decongestionanti nasali e orali e farmaci contro il raffreddore contenenti efedrina o pseudoefedrina (vedere paragrafo 4.4).

Destrometorfano

Sono state riferite interazioni farmacologiche in caso di uso concomitante di destrometorfano e inibitori non selettivi delle MAO. Quindi, data l'attività di inibizione delle MAO di rasagilina, si sconsiglia l'uso concomitante di rasagilina e destrometorfano (vedere paragrafo 4.4).

SNRI/SSRI/antidepressivi triciclici e tetraciclici

Evitare l'uso concomitante di rasagilina e fluoxetina o fluvoxamina (vedere paragrafo 4.4).

Per l'uso concomitante di rasagilina e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/ inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina e norepinefrina (SNRI) in corso di studi clinici, vedere paragrafo 4.8.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Reazioni avverse gravi sono state segnalate con l'uso concomitante di SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici e tetraciclici e inibitori delle MAO. Data l'attività di inibizione delle MAO di rasagilina, si consiglia, quindi, di usare cautela in caso di trattamento con antidepressivi.

Agenti che influenzano l'attività di CYP1A2

Studi *in vitro* sul metabolismo hanno mostrato che il citocromo P4501A2 (CYP1A2) è il principale enzima responsabile del metabolismo di rasagilina.

Inibitori di CYP1A2
La somministrazione concomitante di rasagilina e ciprofloxacina (un inibitore di CYP1A2) ha prodotto un aumento dell'83% dell'AUC di rasagilina. La somministrazione concomitante di rasagilina e teofillina (un substrato del CYP1A2) non ha avuto effetti sulla farmacocinetica dei due prodotti. Quindi, gli inibitori potenti del CYP1A2 possono alterare i livelli plasmatici di rasagilina e devono essere somministrati con cautela.

Induttori di CYP1A2
In pazienti fumatori esiste il rischio di diminuzione dei livelli plasmatici di rasagilina dovuta all'induzione dell'enzima metabolizzante CYP1A2.

Altri isoenzimi del citocromo P450

Studi *in vitro* hanno dimostrato che concentrazioni di rasagilina pari a 1 µg/ml (equivalente a un livello 160 volte la C_{max} media di ~ 5,9-8,5 ng/ml nei pazienti affetti da malattia di Parkinson dopo dosi multiple di rasagilina 1 mg), non hanno inibito gli isoenzimi del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP4A. Questi risultati mostrano che è improbabile che le concentrazioni terapeutiche di rasagilina possano interferire in modo clinicamente significativo sui substrati di questi enzimi (vedere paragrafo 5.3).

Levodopa e altri medicinali per la malattia di Parkinson

Nei pazienti con malattia di Parkinson che ricevevano rasagilina come terapia di associazione con un trattamento cronico con levodopa, non c'è stato un effetto clinicamente significativo del trattamento con levodopa sulla clearance di rasagilina.

La somministrazione contemporanea di rasagilina ed entacapone ha determinato un aumento del 28% nella clearance orale di rasagilina.

Interazione tiramina/rasagilina

I risultati di cinque studi di stimolazione con tiramina (in volontari e pazienti con malattia di Parkinson) insieme con i dati derivanti dal monitoraggio quotidiano della pressione sanguigna dopo i pasti (in 464 pazienti trattati con 0,5 mg/die o 1 mg/die di rasagilina o placebo come terapia di associazione con levodopa per sei mesi senza restrizioni di tiramina), e l'assenza di segnalazioni di interazione tra tiramina e rasagilina negli studi clinici condotti senza restrizioni di tiramina, indicano che rasagilina può essere usata in modo sicuro e senza restrizioni dietetiche per tiramina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di rasagilina in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di rasagilina durante la gravidanza.

Allattamento

I dati preclinici indicano che rasagilina inibisce la secrezione di prolattina e quindi potrebbe inibire la lattazione.
Non è noto se rasagilina venga escreta nel latte materno. Particolare attenzione dovrà essere prestata nella somministrazione del farmaco in donne in allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli esseri umani sull'effetto di rasagilina sulla fertilità. I dati preclinici indicano che rasagilina non ha effetto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nei pazienti che presentano sonnolenza/episodi di insorgenza improvvisa di sonno, rasagilina può compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.
I pazienti devono essere avvertiti sul rischio di utilizzare macchinari, inclusi i veicoli a motore, sino a quando non avranno accertato che rasagilina non ha effetti sulle loro capacità.

I pazienti in trattamento con rasagilina che presentano sonnolenza e/o episodi di insorgenza improvvisa di sonno devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui una alterata attenzione può esporre loro stessi o gli altri a rischio di danno grave o morte (per es. usare macchinari) fino a quando non abbiano acquisito sufficiente esperienza con rasagilina e altri medicinali dopaminergici per valutare se influenzino in modo negativo le loro prestazioni mentali e/o motorie.

Nel caso si manifestino un aumento della sonnolenza o nuovi episodi di addormentamento nel corso di attività diurne (per es. guardando la televisione, come passeggero in automobile, ecc.) in ogni momento nel corso del trattamento, i pazienti non devono guidare o partecipare ad attività potenzialmente pericolose.
I pazienti non devono guidare, usare macchinari o lavorare in quota durante il trattamento se hanno manifestato in precedenza sonnolenza e/o si sono addormentati senza preavviso prima di usare rasagilina.

I pazienti devono essere avvertiti dei possibili effetti additivi di medicinali sedativi, alcool o altri depressivi del sistema nervoso centrale (per es. benzodiazepine, antipsicotici, antidepressivi) in combinazione con rasagilina, o quando assumono in concomitanza medicinali che aumentano i livelli plasmatici di rasagilina (per es. ciprofloxacina) (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Negli studi clinici in pazienti con malattia di Parkinson, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state: cefalea, depressione, vertigini e sindrome influenzale (influenza e rinite) in monoterapia; discinesia, ipotensione ortostatica, cadute, dolore addominale, nausea e vomito e secchezza delle fauci in associazione a trattamento con levodopa; dolore muscoloscheletrico, come mal di schiena e dolore cervicale, e artralgia in entrambi i regimi. Queste reazioni avverse non sono state associate ad un tasso elevato di sospensione del farmaco.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono sotto elencate nelle Tabelle 1 e 2 per sistemi e organi e in base alla frequenza, usando le convenzioni seguenti: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Monoterapia
La tabella sottostante elenca le reazioni avverse riportate con maggiore incidenza in studi controllati verso placebo in pazienti trattati con 1 mg/die di rasagilina.

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Non nota**
Infezioni ed infestazioni		Influenza		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Carcinoma cutaneo		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia		
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici		Depressione, allucinazioni*		Disturbi del controllo degli impulsi*
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Accidente cerebrovascolare	Sindrome serotoninergica*, episodi di sonnolenza diurna eccessiva (ESD) e di insorgenza improvvisa di sonno (SOS)*
Patologie dell'occhio		Congiuntivite		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine		
Patologie cardiache		Angina pectoris	Infarto del miocardio	
Patologie vascolari				Ipertensione*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie gastrointestinali		Flatulenza		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite	Eruzione vescico-bollosa	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico, dolore cervicale, artrite		
Patologie renali e urinarie		Urgenza della minzione		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Febbre, malessere		
*Vedere paragrafo descrizione di reazioni avverse particolari				

Terapia di associazione
Nella tabella sottostante sono riportate le reazioni avverse riscontrate con maggiore incidenza in studi controllati verso placebo in pazienti in trattamento con 1 mg/die di rasagilina.

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Non nota**
Tumori benigni, maligni e non specificati			Melanoma cutaneo*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto		
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni*, sogni anormali	Confusione	Disturbi del controllo degli impulsi*
Patologie del sistema nervoso	Discinesia	Distonia, sindrome del tunnel carpale, disturbi dell'equilibrio	Accidente cerebrovascolare	Sindrome serotoninergica*, episodi di sonnolenza diurna eccessiva (ESD) e di insorgenza improvvisa di sonno (SOS)*
Patologie cardiache			Angina pectoris	
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica*		Ipertensione*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, stipsi, nausea e vomito, secchezza delle fauci		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, dolore cervicale		
Esami diagnostici		Peso diminuito		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da trauma		Caduta		
*Vedere paragrafo descrizione di reazioni avverse particolari				

Descrizione di reazioni avverse particolari

Ipotensione ortostatica
In studi clinici in cieco, controllati con placebo, è stata riportata ipotensione ortostatica severa in un soggetto (0,3%) nel braccio rasagilina (studi di associazione), nessun caso nel braccio placebo. I dati degli studi clinici suggeriscono inoltre che l'ipotensione ortostatica si verifica più frequentemente nel corso dei primi due mesi di trattamento con rasagilina e tende a diminuire nel corso del tempo.

Ipertensione
Rasagilina inibisce selettivamente MAO-B e non è associata a un aumento della sensibilità alla tiramina alla dose indicata (1 mg/die). In studi in cieco, controllati con placebo (in monoterapia e in associazione), non è stata riportata ipertensione severa in alcun soggetto del braccio rasagilina. Nel periodo post-marketing, sono stati riportati casi di aumentata pressione arteriosa in pazienti in trattamento con rasagilina, inclusi rari casi gravi di crisi ipertensive a seguito di ingestione in quantità non nota di cibi ricchi di tiramina. Nel periodo post-marketing, è stato riportato un caso di aumentata pressione arteriosa in un paziente che utilizzava anche un vasocostrittore oftalmico a base di tetraidrozolina idrocloridrato durante il trattamento con rasagilina.

Disturbi del controllo degli impulsi
Un caso di ipersessualità è stato riportato in uno studio in monoterapia controllato con placebo. Nel periodo post-marketing è stato riportato con frequenza non nota quanto segue: compulsioni, acquisti compulsivi, dermatillomania, sindrome da disregolazione dopaminergica, disturbo del controllo degli impulsi, comportamento impulsivo, cleptomania, furti, pensieri ossessivi, disturbo ossessivo-compulsivo, stereotipia, gioco d'azzardo, gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, disturbo psicosessuale, comportamento sessuale inappropriato. Metà dei casi di ICD riportati sono stati valutati come gravi. Solo casi singoli di quelli riportati non erano migliorati al momento della segnalazione.

Episodi di sonnolenza diurna eccessiva (ESD) e insorgenza improvvisa di sonno (SOS)
Nei pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o altri trattamenti dopaminergici, possono verificarsi sonnolenza diurna eccessiva (ipersonnia, letargia, sedazione, attacchi di sonno, sonnolenza, insorgenza improvvisa di sonno). Durante il periodo post-marketing con rasagilina è stato registrato un analogo quadro di sonnolenza diurna eccessiva.
Sono stati segnalati casi di pazienti trattati con rasagilina e altri medicinali dopaminergici che si sono addormentati mentre erano impegnati in attività di vita quotidiana. Anche se molti di questi pazienti hanno riferito sonnolenza durante il trattamento con rasagilina e altri medicinali dopaminergici, alcuni

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

non hanno avvertito segni premonitori, come sonnolenza eccessiva, e credevano di essere vigili immediatamente prima dell'evento. Alcuni di questi eventi sono stati segnalati a distanza di oltre 1 anno dopo l'inizio del trattamento.

Allucinazioni
La malattia di Parkinson è associata a sintomi quali allucinazioni e confusione. Nel periodo post-marketing, questi sintomi sono stati osservati anche in pazienti con malattia di Parkinson trattati con rasagilina.

Sindrome serotoninergica
Negli studi clinici di rasagilina, non è stato permesso l'uso concomitante di fluoxetina o fluvoxamina e rasagilina, ma è stato autorizzato l'uso dei seguenti antidepressivi alle seguenti dosi: amitriptilina ≤50 mg al giorno, trazodone ≤100 mg al giorno, citalopram ≤20 mg al giorno, sertralina ≤100 mg al giorno e paroxetina ≤30 mg al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Nel periodo post-marketing sono stati riportati casi potenzialmente fatali di sindrome serotoninergica associata ad agitazione, confusione, rigidità, piressia e mioclono in pazienti trattati con antidepressivi, meperidina, tramadolo, metadone o propossifene in concomitanza con rasagilina.

Melanoma maligno
L'incidenza di melanoma cutaneo negli studi clinici controllati con placebo è stata 2/380 (0,5%) nel gruppo di terapia con rasagilina 1 mg associata a levodopa vs. un'incidenza di 1/388 (0,3%) nel gruppo placebo. Ulteriori casi di melanoma maligno sono stati riportati durante il periodo post-marketing. Questi casi sono stati valutati come gravi in tutte le segnalazioni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi riportati a seguito di sovradosaggio con rasagilina in dosi incluse tra 3 mg e 100 mg comprendevano ipomania, crisi ipertensiva e sindrome serotoninergica.

Il sovradosaggio può essere associato ad una significativa inibizione delle MAO-A e MAO-B. Volontari sani sono stati trattati con 20 mg/die di prodotto in uno studio a singola dose, oppure con 10 mg/die, in uno studio della durata di dieci giorni. Le reazioni avverse osservate sono state valutate come lievi o moderate e non correlate al trattamento con rasagilina. In uno studio con aumento progressivo delle dosi, condotto in pazienti in terapia cronica con levodopa e trattati con 10 mg/die di rasagilina sono state riportate reazioni avverse cardiovascolari (inclusa ipertensione e ipotensione posturale) che sono scomparse all'interruzione del trattamento. Tali sintomi sono simili a quelli osservati per gli inibitori non selettivi delle MAO.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico. In caso di sovradosaggio, monitorare i pazienti e intervenire con un'adeguata terapia sintomatica e di supporto.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiparkinsoniani, inibitori delle monoaminoossidasi –B

Codice ATC: N04BD02

Meccanismo d'azione

Rasagilina ha dimostrato di essere un potente ed irreversibile inibitore selettivo delle MAO-B, che può determinare un aumento dei livelli extracellulari di dopamina nello striato. L'aumento dei livelli di dopamina ed il conseguente aumento dell'attività dopaminergica possono essere responsabili degli effetti benefici osservati con rasagilina nei modelli di disfunzione motoria su base dopaminergica.

L'1-Aminoindano è il maggiore metabolita attivo di rasagilina e non è un inibitore delle MAO-B.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di rasagilina è stata documentata dai risultati di tre studi: in monoterapia nello studio I e in terapia di associazione negli studi II e III.

Monoterapia
Nello studio I, 404 pazienti sono stati randomizzati e trattati per 26 settimane con placebo (138 pazienti) con rasagilina 1 mg/die (134 pazienti) o rasagilina 2 mg/die (132 pazienti), senza altro farmaco di confronto attivo.
In questo studio, l'obiettivo primario di efficacia era la variazione rispetto al basale del punteggio totale del Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, parti I-III). La differenza tra la variazione media tra il valore basale e quello alla 26 settimana/fine del trattamento (LOCF, Last Observation Carried Forward) è risultata statisticamente significativa (UPDRS, parti I-III: per rasagilina 1 mg in confronto a placebo –4,2, 95% CI [-5,7 –2,7]; p<0,0001;mentre per rasagilina 2 mg versus placebo–3,6, 95% CI [-5,0 -2,1]; p<0,0001 UPDRS, Motorio, parte II: per rasagilina 1 mg in confronto a placebo –2,7, 95% CI [-3,87 –1,55] p<0,0001; per rasagilina 2 mg in confronto a placebo – 1,68, 95% CI [-2,85 –0,51] p=0,0050). L'effetto era evidente, malgrado la sua entità fosse modesta in questa popolazione con malattia lieve. Si è osservato un significativo e positivo effetto sulla qualità di vita (valutata mediante la scala PD-QUALIF).

Terapia di associazione
Nello studio II, i pazienti sono stati randomizzati e trattati per 18 settimane con placebo (229 pazienti) o con rasagilina 1 mg/die (231 pazienti) o con entacapone 200 mg (227 pazienti), un inibitore della catecol-O-metiltransferasi (COMT), assunto insieme alla dose programmata di levodopa (LD)/inibitore della decarbossilasi. Nello studio III, i pazienti sono stati randomizzati e trattati per 26 settimane con placebo (159 pazienti), rasagilina 0,5 mg/die (164 pazienti) o rasagilina 1 mg/die (149 pazienti).
In entrambi gli studi, la principale misura di efficacia era la variazione tra il basale e il periodo di trattamento nel numero medio di ore trascorse in stato "off" durante il giorno (stabilito sulla base di diari redatti a casa per 24 ore e compilati per tre giorni prima di ogni visita di valutazione).

Nello studio II la differenza media nel numero di ore trascorse in stato "off " rispetto al placebo è stata di –0,78 ore, 95% CI [-1,18 –0,39ore], p=0,0001. La riduzione media totale giornaliera del tempo in "off" osservata nel gruppo con entacapone (-0,80 ore, 95% CI [-1,20 –0,41], p<0.0001) è stata simile a quella riscontrata nel gruppo con rasagilina 1 mg. Nello studio III la differenza media rispetto a placebo è risultata -0,94 ore, 95% CI [-1,36 –0,51], p<0,0001. Anche il gruppo trattato con rasagilina 0,5 mg ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo placebo, tuttavia di minore entità. La consistenza di questi dati per l'end-point di efficacia primaria è stata

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

confermata in una batteria di modelli statistici aggiuntivi ed è stata dimostrata in tre coorti (ITT, per protocollo e per pazienti che hanno completato il trattamento).
Le misure di efficacia secondarie prevedevano la valutazione globale del grado di miglioramento da parte dell'esaminatore, il punteggio delle sottoscale del Activities of Daily Living (ADL) in stato "off" e il punteggio UPDRS in stato "on". Rispetto a placebo, il trattamento con rasagilina ha determinato un beneficio statisticamente significativo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Rasagilina viene assorbita rapidamente, raggiungendo la concentrazione plasmatica di picco (C_{max}) in circa 0,5 ore. La biodisponibilità assoluta di rasagilina in dose singola è di circa il 36%.
Il cibo non influisce sul T_{max} di rasagilina, anche se vi è una diminuzione di C_{max} e dell'esposizione (AUC) di circa il 60% e 20%, rispettivamente, se il farmaco viene assunto con un pasto ad alto contenuto di grassi. Poiché l'AUC non viene modificata in modo sostanziale, rasagilina può essere assunta sia a stomaco pieno che a stomaco vuoto.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione di rasagilina dopo iniezione endovenosa di una dose singola è di 243 l. Il legame alle proteine plasmatiche dopo dose orale singola di rasagilina marcata con ^{14}C è circa 60%-70%.

Biotrasformazione

Prima di essere escreta, rasagilina subisce una biotrasformazione quasi completa a livello epatico. Le vie metaboliche principali di rasagilina sono due: N-dealchilazione e/o idrossilazione con formazione di: 1-aminoindano, 3-idrossi-N-propargil-1 aminoindano e 3-idrossi-1-aminoindano. Gli esperimenti in vitro indicano che entrambe le vie metaboliche di rasagilina dipendono dal sistema del citocromo P450; CYP1A2 è il principale isoenzima coinvolto nel metabolismo di rasagilina. È stato inoltre riscontrato che la coniugazione di rasagilina e dei suoi metaboliti è una delle principali vie di eliminazione con formazione di glucuronidi. Esperimenti ex vivo e in vitro dimostrano che rasagilina non è né un inibitore né un induttore dei principali enzimi di CYP450 (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Dopo somministrazione orale di rasagilina marcata con ^{14}C, il farmaco è stato eliminato principalmente attraverso le urine (62,6%) e attraverso le feci (21,8%) con un recupero totale dell'84,4% della dose su un periodo di 38 giorni. Meno dell'1% di rasagilina è escreto nelle urine come farmaco immodificato.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di rasagilina è lineare per dosi comprese nel range 0,5 e 2 mg nei pazienti con malattia di Parkinson. La sua emivita finale è di 0,6-2 ore.

Compromissione epatica

In soggetti con compromissione epatica lieve, l'AUC e C_{max} erano aumentate dell'80% e 38%, rispettivamente. In soggetti con compromissione epatica moderata, l'AUC e C_{max} erano aumentate del 568% e 83%, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).

Danno renale

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La farmacocinetica di rasagilina in soggetti con danno renale da lieve (CLcr 50-80 ml/min) a moderata (CLcr 30-49 ml/min) è risultata simile a quella dei soggetti sani.

Anziani

L'età ha una scarsa influenza sulla farmacocinetica negli anziani (>65 anni) (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenesi, riproduzione e sviluppo.

Rasagilina non presenta potenziale genotossico *in vivo* ed in numerosi sistemi *in vitro* utilizzanti batteri e/o epatociti. In presenza di metaboliti attivi, rasagilina induce un aumento delle aberrazioni cromosomiche a concentrazioni citotossiche eccessive che non sono utilizzate nelle condizioni di uso clinico.

Rasagilina non è risultata cancerogena nei ratti per una esposizione sistemica di 84-339 volte maggiore della concentrazione plasmatica attesa nell'uomo con la dose di 1 mg/die.
Nel topo è stato osservato un aumento nell'incidenza di adenoma e/o carcinoma bronchiolo/alveolare combinato, con un'esposizione sistemica di 144-213 volte maggiore della concentrazione plasmatica attesa nell'uomo con la dose di 1 mg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Amido (di mais) pregelatinizzato (parzialmente)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio, confezione da 28 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A. – Milanofiori – Strada 6 – Edificio L – Rozzano, Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044710010 - "1 mg compresse" 28 compresse in blister Al/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Maggio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).