RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasagilina Accord 1 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1 mg di rasagilina (come rasagilina tartrato).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.
Compresse di colore da bianco a biancastro, rotonde, piatte e smussate (6,5 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rasagilina Accord è indicata nel trattamento della malattia di Parkinson idiopatica in monoterapia (senza levodopa) o come terapia in associazione (con levodopa) nei pazienti con fluttuazioni di fine dose.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Rasagilina è somministrata per via orale alla dose di 1 mg, una volta al giorno, associata o meno a levodopa.

Può essere assunta sia a digiuno che a stomaco pieno.

Anziani: non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica: non è raccomandato l'uso di Rasagilina Accord nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti con compromissione epatica: è controindicato l'uso di rasagilina in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3). Evitare l'uso di rasagilina in pazienti con moderata compromissione epatica. Usare cautela all'inizio del trattamento con rasagilina in pazienti con lieve compromissione epatica. Interrompere il trattamento con rasagilina in caso di evoluzione della compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con danno renale: non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale.

4.3 Controindicazioni

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

Trattamento concomitante con altri inibitori delle monoaminossidasi (MAO) (inclusi i medicinali ed i prodotti naturali senza obbligo di prescrizione, come ad es. 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.

L'uso di rasagilina è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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.

Disturbi del controllo degli impulsi (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 l'esperienza post-marketing 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 osservati in pazienti trattati con rasagilina, inclusi casi di compulsioni, pensieri ossessivi, gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, comportamento impulsivo e spese o acquisti compulsivi.

Dal momento che rasagilina potenzia gli effetti della levodopa, gli effetti indesiderati della levodopa possono essere aumentati e una discinesia preesistente aggravata. Ridurre la dose di levodopa può migliorare questo effetto indesiderato.

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 agli effetti indesiderati di ipotensione a causa della presenza di problemi di deambulazione.

Si sconsiglia l'uso concomitante di rasagilina e destrometorfano o simpaticomimetici, come quelli presenti nei decongestionanti nasali e orali ed i medicinali contenenti efedrina o pseudoefedrina usati per trattare il raffreddore (vedere paragrafo 4.5).

Durante il programma di sviluppo clinico di rasagilina, il verificarsi di casi di melanoma ha suggerito una possibile associazione con rasagilina. I dati raccolti indicano che la malattia di Parkinson, e non un medicinale in particolare, è associata ad un rischio più elevato di tumore della pelle (non solo melanoma). In caso di lesione cutanea sospetta consultare uno specialista.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Esistono un certo numero di interazioni note tra inibitori non selettivi delle MAO e altri medicinali.

Rasagilina non deve essere somministrata in associazione con altri inibitori delle MAO (inclusi i medicinali ed i prodotti naturali senza obbligo di prescrizione, come ad es. l'erba di San Giovanni) poiché esiste il rischio di un'inibizione non selettiva delle MAO, che può causare crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.3).

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. la somministrazione concomitante di rasagilina e petidina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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, la somministrazione concomitante di rasagilina e simpaticomimetici, come quelli presenti nei decongestionanti nasali e orali o nei farmaci contro il raffreddore contenenti efedrina o pseudoefedrina non è raccomandata(vedere paragrafo 4.4).

Sono state segnalate 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, l'uso concomitante di rasagilina e destrometorfano non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

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

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

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.

Nei pazienti con malattia di Parkinson, in trattamento cronico con levodopa, quale terapia di associazione, non è stato riportato alcun effetto clinico significativo di levodopa sulla clearance di rasagilina.

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

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

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 ripetute 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.

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

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di rasagilina in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).. E' necessaria prudenza nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

I dati sperimentali 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 quando rasagilina viene somministrata in donne che stanno allattando al seno.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.
I pazienti devo essere avvertiti sul rischio di utilizzare macchinari, inclusi i veicoli a motore, sino a quando non avranno accertato che Rasagilina Accord non ha effetti negativi sulle loro capacità.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

4.8 Effetti indesiderati

Nel programma di sviluppo clinico di rasagilina un totale di 1.361 pazienti è stato trattato con rasagilina pari a 3.076,4 anni-paziente. In studi in doppio cieco controllati verso placebo, sono stati trattati con rasagilina 1 mg/die 529 pazienti pari a 212 anni-paziente e 539 pazienti hanno ricevuto placebo pari a 213 anni-paziente.

Monoterapia
Di seguito sono elencate le reazioni avverse riportate con maggiore incidenza in studi controllati verso placebo in pazienti trattati con 1 mg/die di rasagilina (gruppo rasagilina n=149, gruppo placebo n=151).

Le reazioni avverse con almeno 2% di differenza rispetto al placebo sono riportate in *corsivo*.
Il numero tra parentesi (% di pazienti) indica l'incidenza della reazione avversa nel gruppo rasagilina vs. placebo, rispettivamente.

Le reazioni avverse sono state classificate secondo la frequenza usando le seguenti convenzioni: 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).

Infezioni ed infestazioni Comune: *influenza* (4,7% vs. 0,7%)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune: carcinoma cutaneo (1,3% vs. 0,7%)
Disturbi del sistema emolinfopoietico Comune: leucopenia (1.3% vs. 0%)
Disturbi del sistema immunitario Comune: reazioni allergiche (1,3% vs. 0,7%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Non comune: diminuzione dell'appetito (0,7% vs. 0%)
Disturbi psichiatrici Comune: *depressione* (5,4% vs. 2%), allucinazioni (1,3% vs. 0,7%)
Patologie del sistema nervoso Molto comune: *emicrania* (14,1% vs. 11,9%) Non comune: ictus cerebrovascolare (0,7% vs. 0%)
Patologie dell'occhio Comune: *congiuntivite* (2,7% vs. 0,7%)
Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune: vertigini (2,7% vs. 1,3%)
Patologie cardiache Comune: angina pectoris (1,3% vs. 0%) Non comune: infarto del miocardio (0,7% vs. 0%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comuni: *rinite* (3,4% vs. 0,7%)
Patologie gastrointestinali Comune: flatulenza (1,3% vs. 0%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune: *dermatite* (2,0% vs. 0%) Non comune: eritema vescicolobolloso (0,7% vs. 0%)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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 del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Comune: *dolore muscoloscheletrico* (6,7% vs. 2,6%), *dolore cervicale* (2,7% vs. 0%), artrite (1,3% vs. 0,7%)
Patologie renali e urinarie Comune: urgenza urinaria (1,3% vs. 0,7%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune: febbre (2,7% vs. 1,3%), *malessere* (2% vs. 0%)

Terapia di associazione

Di seguito sono riportate le reazioni avverse riscontrate con maggiore incidenza in studi controllati verso placebo in pazienti in trattamento con 1 mg/die di rasagilina (gruppo con rasagilina n=380, gruppo con placebo n=388). Il numero tra parentesi (% di pazienti) indica l'incidenza della reazione avversa nel gruppo con rasagilina vs. placebo, rispettivamente.

Le reazioni avverse con almeno 2% di differenza rispetto al placebo sono riportate in *corsivo.*

Le reazioni avverse sono state classificate secondo la frequenza usando le seguenti convenzioni: 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).

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Non comune: melanoma cutaneo (0,5% vs. 0,3%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune: diminuzione dell'appetito (2,4% vs. 0,8%)
Disturbi psichiatrici Comune: allucinazioni (2,9% vs. 2,1%), sogni anormali (2,1% vs. 0,8%) Non comune: confusione (0,8% vs. 0,5%)
Patologie del sistema nervoso Molto comune: *discinesia* (10,5% vs. 6,2%) Comune: distonia (2,4% vs. 0,8%), sindrome del tunnel carpale (1,3% vs. 0%), disturbi dell'equilibrio (1,6% vs. 0,3%) Non comune: ictus cerebrovascolare (0,5% vs. 0,3%)
Patologie cardiache Non comune: angina pectoris (0,5% vs. 0%)
Patologie vascolari Comune: *ipotensione ortostatica* (3,9% vs. 0,8%)
Patologie gastrointestinali Comune: *dolore addominale (4,2% vs. 1,3%), costipazione (4,2% vs. 2,1%), nausea e vomito (8,4% vs. 6,2%)*, secchezza delle fauci (3,4% vs. 1,8%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune: eruzione cutanea (1,1% vs. 0,3%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Comune: artralgia (2,4% vs. 2,1%), dolore cervicale (1,3% vs. 0,5%)
Esami diagnostici Comune: *diminuzione del peso corporeo* (4,5% vs. 1,5%)
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da trauma Comune: caduta (4,7% vs. 3,4%)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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 malattia di Parkinson è associata a sintomi quali allucinazioni e confusione. Nell'esperienza post-marketing, questi sintomi sono stati osservati anche in pazienti con malattia di Parkinson trattati con rasagilina.

E' nota l'insorgenza di reazioni avverse gravi con l'uso concomitante di SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici e tetraciclici e inibitori delle MAO. Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica associata ad agitazione, confusione, rigidità, piressia e mioclono in pazienti trattati con antidepressivi/SNRI in concomitanza con rasagilina.

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. Non è stato riportato nessun caso di sindrome serotoninergica nel corso del programma clinico di rasagilina, nel quale 115 pazienti sono stati trattati in concomitanza con rasagilina e triciclici e 141 pazienti sono stati trattati con rasagilina e SSRI/SNRI.

Nell'esperienza post-marketing, in pazienti in trattamento con rasagilina sono stati riportati casi di aumentata pressione arteriosa, inclusi rari casi di crisi ipertensive a seguito di ingestione in quantità non nota di cibi ricchi di tiramina.

Con gli inibitori MAO, sono stati riportati casi di interazione da farmaco con l'uso concomitante di prodotti medicinali simpatomimetici.
Nell'esperienza 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
Nei pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o altri trattamenti dopaminergici, possono verificarsi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e alimentazione compulsiva. Durante l'esperienza postmarketing con rasagilina è stato registrato un analogo quadro di disturbi del controllo degli impulsi che comprendeva anche compulsioni, pensieri ossessivi e comportamenti impulsivi (vedere paragrafo 4.4).

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggio: I sintomi segnalati a seguito di sovradosaggio con rasagilina a dosi comprese tra 3 mg e 100 mg comprendevano disforia, ipomania, crisi ipertensive e sindrome serotoninergica.

Il sovradosaggio può essere associato ad una significativa inibizione delle MAO-A e MAO-B.
In uno studio a singola dose i volontari sani sono stati trattati con 20 mg/die, e in uno studio della durata di dieci giorni volontari sani sono stati trattati con 10 mg/die. Gli eventi avversi sono stati lievi o moderati e non correlati al trattamento con rasagilina. In uno studio con aumento progressivo della dose, condotto in pazienti in terapia cronica con levodopa e trattati con 10 mg/die di rasagilina, sono state segnalate reazioni indesiderate 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.

Non esiste un antidoto specifico. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati e deve essere istituita un'adeguata terapia sintomatica e di supporto.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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 principale metabolita attivo di rasagilina e non è un inibitore delle MAO-B.

Studi clinici:
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, sebbene 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 –0,39 ore], 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 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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

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%.

Metabolismo: Prima di essere escreta, rasagilina subisce una biotrasformazione quasi completa a livello epatico. Il metabolismo di rasagilina avviene attraverso due vie metaboliche principali: 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. E' stato inoltre riscontrato che la coniugazione di rasagilina e dei suoi metaboliti è una delle principali vie di eliminazione con formazione di glucuronidi.

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. La sua emivita finale è di 0,6-2 ore.

<u>Caratteristiche nei pazienti</u>
Pazienti con 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).

Pazienti con danno renale: 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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute e tossicità riproduttiva.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Amido pregelatinizzato (dal mais)
Talco
Sodio stearil fumarato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister alluminio-alluminio o PVC trasparente/PE/PVdC-alluminio
Confezioni da 7, 10, 28, 30, 60, 100, 112 compresse in blister

Contenitore per compresse in HDPE con chiusura PP a prova di bambino, contenente essiccante (gel di silice).
Confezione da 30 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319, Pinner Road,
North Harrow, Middlesex
HA1 4HF
Regno Unito

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

044206011 - "1 mg compresse" 7 compresse in blister AL/AL
044206023 - "1 mg compresse" 10 compresse in blister AL/AL
044206035 - "1 mg compresse" 28 compresse in blister AL/AL
044206047 - "1 mg compresse" 30 compresse in blister AL/AL
044206050 - "1 mg compresse" 100 compresse in blister AL/AL
044206062 - "1 mg compresse" 112 compresse in blister AL/AL
044206074 - "1 mg compresse" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
044206086 - "1 mg compresse" 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
044206098 - "1 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
044206100 - "1 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
044206112 - "1 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
044206124 - "1 mg compresse" 112 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
044206136 - "1 mg compresse" 30 compresse in contenitore HDPE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

044206148 - "1 mg compresse" 60 compresse in blister AL/AL
044206151 - "1 mg compresse" 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).