RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Rasagilina BFG 1 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni compressa contiene 1 mg di rasagilina (come rasagilina emitartrato).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compressa.
Compresse di colore bianco o biancastro, rotonde con un diametro di 8 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Rasagilina BFG 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 non associata a levodopa. Può essere assunta con o senza cibo

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

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

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

Pazienti con insufficienza renale:
Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere 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. L'uso di rasagilina è controindicato in pazienti con insufficienza epatica grave.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2018
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. 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.
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, inclusi i decongestionanti nasali e orali ed i medicinali contenenti efedrina o psudoefedrina usati per trattare il raffreddore (vedere paragrafo 4.5).
Durante il programma di sviluppo clinico di rasagilina, sono stati osservati alcuni casi di melanoma che potrebbero suggerire una possibile associazione con rasagilina. I dati raccolti indicano che la malattia di Parkinson, e non un medicinale in particolare, è associato con un rischio più elevato di tumore cutaneo (non solo melanoma). In caso di lesione cutanea sospetta consultare uno specialista.
Usare cautela all'inizio del trattamento con rasagilina in pazienti con lieve insufficienza epatica. Evitare l'uso di rasagilina in pazienti con moderata insufficienza epatica. Interrompere il trattamento con rasagilina in caso di evoluzione dell'insufficienza 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 esempio 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, come incluso un altro inibitore selettivo delle MAO-B. E' controindicata la somministrazione
concomitante di rasagilina e petidina (vedere paragrafo 4.3).
L'uso concomitante di inibitori delle MAO e medicinali simpaticomimetici ha dato luogo a interazione farmacologica. Quindi, data l'attività di inibizione delle MAO di rasagilina, non è raccomandata la somministrazione concomitante di rasagilina e simpaticomimetici, come quelli presenti nei decongestionanti nasali e orali e farmaci contro il raffreddore contenenti efedrina o psudoefedrina (vedere paragrafo 4.4).

Sono state segnalate interazioni farmacologiche in caso di uso concomitante di destrometorfano e

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2018
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).

inibitori non selettivi delle MAO. Quindi, data l'attività di inibizione delle MAO di rasagilina, non è raccomandato l'uso concomitante di rasagilina e destrometorfano (vedere paragrafo 4.4).
Deve essere evitato 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.

Reazioni avverse gravi sono state segnalate con l'uso concomitante di SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici e tetraciclici e inibitori delle MAO. Pertanto, data l'attività di inibizione delle MAO di rasagilina, si
consiglia, gli antidepressivi devono essere somministrati con cautela.
Nei pazienti con malattia di Parkinson, in trattamento cronico con levodopa, quale farmaco 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 una 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 *f*Ýg/ml (equivalente a un livello 160 volte la Cmax 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 esposte. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo 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
del quando rasagilina viene somministrata a donne che stanno allattando al seno.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2018
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

4.7 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 pericolosi , inclusi i veicoli a motore, sino a
saranno abbastanza sicuri che Rasagilina BFG non ha effetti sulle loro capacità.

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 hanno ricevuto placebo 539 pazienti 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 convenzioni seguenti: molto comuni (>1/10), comuni (da >1/100 a <1/10), non comuni (da >1/1.000 a <1/100), rare (da >1/10.000 a <1/1.000), molto rare (<1/10.000).

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2018
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 della cute e del tessuto sottocutaneo
Comuni: dermatite (2,0% vs. 0%) Non comuni: eritema vescicolobolloso (0,7% vs. 0%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Comuni: dolore muscoloscheletrico (6,7% vs. 2,6%), dolore cervicale (2,7% vs. 0%), artrite (1,3% vs. 0,7%)
Patologie renali e urinarie
Comuni: urgenza urinaria (1,3% vs. 0,7%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comuni: 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 convenzioni seguenti: molto comuni (>1/10), comuni (da >1/100 a <1/10), non comuni (da >1/1.000 a <1/100), rare (da >1/10.000 a <1/1.000), molto rare (<1/10.000).

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

La malattia di Parkinson è associata a sintomi quali allucinazioni e confusione. Nell'esperienza post

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2018
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).

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 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.
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 link http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio
Sovradosaggio:
I sintomi riportati a seguito di sovradosaggio con Rasagilina BFG in dosi incluse 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 osservati 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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiparkinsoniani, inibitori delle monoaminoossidasi –B
Codice ATC: N04BD02

Meccanismo d'azione:

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2018
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).

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 secondari 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

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2018
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

Assorbimento:
Rasagilina viene assorbita rapidamente, raggiungendo la concentrazione plasmatica di picco (Cmax) in circa 0,5 ore. La biodisponibilità assoluta di rasagilina in dose singola è di circa il 36%. Il cibo non influisce sul Tmax di rasagilina, anche se vi è una diminuzione di Cmax 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 14C è circa 60%-70%.

Metabolismo: 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. E' stato inoltre riscontrato che la coniugazione di rasagilina e dei suoi metaboliti è una delle principali vie di eliminazione con formazione di glucuronidi.

Escrezione: Dopo somministrazione orale di rasagilina marcata con 14C, il farmaco è stato eliminato principalmente attraverso le urine (62,6%) e in misura minore 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.

Caratteristiche nei pazienti:
Pazienti con insufficienza epatica: in soggetti con insufficienza epatica lieve, l'AUC e Cmax erano aumentate dell'80% e 38%, rispettivamente. In soggetti con insufficienza epatica moderata, l'AUC e Cmax erano aumentate del 568% e 83%, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).
Pazienti con insufficienza renale: la farmacocinetica di rasagilina in soggetti con insufficienza 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

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2018
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

6.1 Elenco degli eccipienti
Trealosio diidrato
Amido pregelatinizzato (mais)
Silice colloidale anidra
Acido citrico
Talco
Acido stearico
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister in alluminio/alluminio, confezioni da 7, 10, 28, 30, 100 o 112 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
Biomedica Foscama Group S.p.A.
Via degli Uffici del Vicario, 49
00186 Roma – (Italia)
Tel: 0775 – 802.1
Fax: 0775 – 223 363
e-mail: info@biomedicafoscama.com

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
045208016 - "1 MG COMPRESSE" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045208028 - "1 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045208030 - "1 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045208042 - "1 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045208055 - "1 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045208067 - "1 MG COMPRESSE" 112 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
<Completare a livello nazionale>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
<Completare a livello nazionale>

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2018
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).