# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

Rasagilina Zydus 1 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1 mg di rasagilina (come rasagilina besilato).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA
## 4.

Compressa

Compresse di colore bianco o bianco-grigiastro, rotonde, piatte, di circa 8,0 mm di diametro, lisce su entrambi i lati.

## 5. INFORMAZIONI CLINICHE

### 5.1 Indicazioni terapeutiche

Rasagilina Zydus è indicata per il trattamento del morbo di Parkinson idiopatico (MP) sia in monoterapia (senza levodopa) che in terapia di associazione (con levodopa) nei pazienti con fluttuazioni di fine dose.

### 5.2 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 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 Zydus nei bambini e negli adolescenti a causa dell'assenza di dati su sicurezza ed efficacia.

Pazienti con compromissione epatica: l'uso di rasagilina è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3). Evitare l'uso di rasagilina in pazienti con compromissione epatica moderata. Usare cautela all'inizio del trattamento con rasagilina in pazienti con compromissione epatica lieve. 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 in pazienti con danno renale.



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*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

## 5.3 Controindicazioni

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

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

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

## 5.4 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 con fluvoxamina.

In pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o in trattamento dopaminergico, possono palesarsi disturbi del controllo degli impulsi (ICD). Analoghe segnalazioni di disturbi del controllo degli impulsi (ICD) sono state ricevute durante l'esperienza post-marketing con rasagilina. I pazienti devono essere controllati regolarmente in relazione allo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi presta loro assistenza, devono essere informati dei sintomi comportamentali ascrivibili a disturbi del controllo degli impulsi osservati in corso di trattamento 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 di levodopa, gli effetti indesiderati della levodopa possono risultare accentuati e una preesistente discinesia aggravata. La riduzione della dose di levodopa può migliorare questo effetto indesiderato.

Ci sono state segnalazioni relative agli effetti ipotensivi quando rasagilina è assunta in concomitanza con levodopa. A causa di preesistenti problemi di deambulazione, i pazienti con morbo di Parkinson sono particolarmente vulnerabili agli effetti indesiderati ipotensivi.

Si sconsiglia l'uso concomitante di rasagilina e destrometorfano o simpaticomimetici, inclusi i decongestionanti nasali e orali, e i medicinali contenenti efedrina o pseudoefedrina, utilizzati nel trattamento del 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 il morbo di Parkinson, e non un medicinale in particolare, è associato ad un rischio più elevato di tumore della pelle (non solo del melanoma). Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere valutate da un medico 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).

## 5.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme d'interazione

Sono note diverse interazioni tra inibitori non selettivi delle MAO e altri medicinali.

Rasagilina non deve essere somministrata in associazione con altri inibitori delle MAO (inclusi



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*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

medicinali e prodotti naturali senza obbligo di prescrizione, come ad es. l'erba di San Giovanni) a causa del rischio d'inibizione non selettiva delle MAO e della possibile insorgenza di crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni avverse gravi sono state segnalate con l'uso concomitante di petidina e inibitori delle MAO, così come di 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 di medicinali simpaticomimetici ha prodotto fenomeni di interazione farmacologica. Pertanto, la somministrazione concomitante di rasagilina e simpaticomimetici, come quelli presenti nei decongestionanti nasali e orali, e nei medicinali contro il raffreddore contenenti efedrina o pseudoefedrina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Sono state segnalate interazioni farmacologiche durante l'uso concomitante di destrometorfano e di 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).

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

Per l'uso concomitante di rasagilina e di inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRI)/inibitori selettivi del *reuptake* di serotonina-norepinefrina (SNRI) in 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 cautela in caso di trattamento con antidepressivi.

Nei pazienti con morbo di Parkinson in trattamento cronico con levodopa come farmaco di associazione, non è stato riferito 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 aumentato dell'83% l'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 riduzione dei livelli plasmatici di rasagilina a causa dell'induzione dell'enzima metabolizzante CYP1A2.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che concentrazioni di rasagilina di 1 µg/ml (equivalenti a un livello 160 volte superiore alla $C_{max}$ media di ~5,9-8,5 ng/ml nei pazienti con morbo di Parkinson trattati a dosi multiple di 1 mg di rasagilina), non hanno inibito gli isoenzimi del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP4A. Questi risultati dimostrano che è improbabile che le concentrazioni terapeutiche di rasagilina possano interferire in modo clinicamente significativo con i substrati di tali enzimi.

La somministrazione concomitante di rasagilina ed entacapone ha aumentato del 28% la *clearance* orale di rasagilina.

*Interazione tiramina/rasagilina:* i risultati di cinque studi di stimolazione con tiramina (in volontari e pazienti con morbo di Parkinson), insieme ai dati di monitoraggio quotidiano della pressione sanguigna post-prandiale (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



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*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

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.

## 5.6 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, parto e sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). È necessaria prudenza nel prescrivere il medicinale a donne in gravidanza.

I dati sperimentali indicano che rasagilina inibisce la secrezione di prolattina e che, quindi, potrebbe inibire la lattazione. Non è noto se rasagilina venga escreta nel latte materno. Particolare attenzione deve essere prestata quando rasagilina viene somministrata in donne che stanno allattando al seno .

## 5.7 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 circa il rischio connesso all'utilizzo di macchinari, inclusi i veicoli a motore, sino a quando non avranno accertato che Rasagilina Zydus non ha effetti negativi sulle loro capacità.

## 5.8 Effetti indesiderati

Nel programma di sviluppo clinico di rasagilina, 1.361 pazienti sono stati trattati con rasagilina per 3.076,4 anni-paziente. In studi in doppio cieco controllati con placebo, 529 pazienti sono stati trattati con 1 mg/die di rasagilina per 212 anni-paziente, e altri 539 hanno ricevuto placebo per 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 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 e infestazioni**<br>Comune: *influenza (4,7% vs. 0,7%)* |
| **Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)**<br>Comune: carcinoma cutaneo (1,3% vs. 0,7%) |
| **Patologie del sistema emolinfopoietico**<br>Comune: leucopenia (1,3% vs. 0%) |
| **Disturbi del sistema immunitario**<br>Comune: reazioni allergiche (1,3% vs. 0,7%) |
| **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**<br>Non comune: diminuzione dell'appetito (0,7% vs. 0%) |



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*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

| |
|---|
| **Disturbi psichiatrici**<br>Comune: *depressione (5,4% vs. 2%)*, allucinazioni (1,3% vs. 0,7%) |
| **Patologie del sistema nervoso**<br>Molto comune: *emicrania (14,1% vs. 11,9%)*<br>Non comune: ictus cerebrovascolare (0,7% vs. 0%) |
| **Patologie dell'occhio**<br>Comune: *congiuntivite (2,7% vs. 0,7%)* |
| **Patologie dell'orecchio e del labirinto**<br>Comune: vertigini (2,7% vs. 1,3%) |
| **Patologie cardiache**<br>Comune: angina pectoris (1,3% vs. 0%)<br>Non comune: infarto del miocardio (0,7% vs. 0%) |
| **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**<br>Comune: *rinite* (*3,4% vs. 0,7%*) |
| **Patologie gastrointestinali**<br>Comune*:* flatulenza (1,3% vs. 0%) |
| **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**<br>Comune: *dermatite* (*2,0% vs. 0%*)<br>Non comune: eritema vescicolobolloso (0,7% vs. 0%) |
| **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**<br>Comune: *dolore muscoloscheletrico (6,7% vs. 2,6%), dolore cervicale (2,7% vs. 0%)*, artrite (1,3% vs.<br>0,7%) |
| **Patologie renali e urinarie**<br>Comune: urgenza minzionale (1,3% vs. 0,7%) |
| **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**<br>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 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 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)**<br>Non comune: melanoma cutaneo (0,5% vs. 0,3%) |
| **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**<br>Comune: diminuzione dell'appetito (2,4% vs. 0,8%) |
| **Disturbi psichiatrici**<br>Comune: allucinazioni (2,9% vs. 2,1%), sogni inconsueti (2,1% vs. 0,8%)<br>Non comune: confusione (0,8% vs. 0,5%) |



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*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

| |
|---|
| **Patologie del sistema nervoso**<br>Molto comune: *discinesia (10,5% vs. 6,2%)*<br>Comune: distonia (2,4% vs. 0,8%), sindrome del tunnel carpale (1,3% vs. 0%), disturbi dell'equilibrio<br>(1,6% vs. 0,3%)<br>Non comune: ictus cerebrovascolare (0,5% vs. 0,3%) |
| **Patologie cardiache**<br>Non comune: angina pectoris (0,5% vs. 0%) |
| **Patologie vascolari**<br>Comune: *ipotensione ortostatica (3,9% vs. 0,8%)* |
| **Patologie gastrointestinali**<br>Comune: *dolore addominale* (*4,2% vs. 1,3%*), *costipazione (4,2% vs. 2,1%)*, *nausea e vomito*<br>*(8,4% vs. 6,2%)*, secchezza delle fauci (3,4% vs. 1,8%) |
| **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**<br>Comune: eritema cutaneo (1,1% vs. 0,3%) |
| **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**<br>Comune: artralgia (2,4% vs. 2,1%), dolore cervicale (1,3% vs. 0,5%) |
| **Esami diagnostici**<br>Comune: *diminuzione del peso corporeo (4,5% vs. 1,5%)* |
| **Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura**<br>Comune: caduta (4,7% vs. 3,4%) |

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

È nota l'insorgenza di reazioni avverse gravi secondarie all'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 sudi clinici di rasagilina non è stato consentito l'uso concomitante di fluoxetina o fluvoxamina e rasagilina, ma è stato autorizzato l'uso dei seguenti antidepressivi alle seguenti dosi: amitriptilina ≤50 mg/die, trazodone ≤100 mg/die, citalopram ≤20 mg/die, sertralina ≤100 mg/die e paroxetina ≤30 mg/die. Non è stato riportato nessun caso di sindrome serotoninergica nel corso del programma clinico di rasagilina, che ha coinvolto 115 pazienti, trattati in concomitanza con rasagilina e triciclici, e 141 pazienti trattati con rasagilina e SSRI/SNRI.

Nell'esperienza post-marketing, nei 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 farmacologica dovuta all'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.

Disturbi del controllo degli impulsi
Nei pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o altri trattamenti dopaminergici, possono



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*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

verificarsi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e alimentazione compulsiva. Durante l'esperienza post-marketing con rasagilina è stato verificato un analogo quadro di disturbi del controllo degli impulsi, inclusi 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.

### 5.9 Sovradosaggio

Sovradosaggio: i sintomi segnalati a seguito di sovradosaggio di Rasagilina Zydus 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, oppure con 10 mg/die in uno studio della durata di dieci giorni. 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 (inclusi ipertensione e ipotensione posturale), scomparse dopo interruzione del trattamento. Tali sintomi sono simili a quelli osservati per gli inibitori non selettivi delle MAO.

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

## 6. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 6.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiparkinsoniani, inibitori delle monoaminossidasi-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 e 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.

*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



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*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

totale dell'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, parti I-III). La differenza di 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 rispetto a placebo -4,2, 95% CI [-5,7, -2,7]; p<0,0001; mentre per rasagilina 2 mg rispetto a placebo -3,6, 95% CI [-5,0, -2,1]; p<0,0001 UPDRS motoria, parte II: per rasagilina 1 mg rispetto a placebo -2,7, 95% CI [-3,87, -1,55] p<0,0001; per rasagilina 2 mg rispetto 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 è stata 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 del 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'endpoint 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 dell'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.

## 6.2 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 sostanzialmente modificata, 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: 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



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*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

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 $^{14}C$, 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.

Caratteristiche nei pazienti

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* e 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, non impiegate nelle condizioni di uso clinico.

Rasagilina non è risultata cancerogena nei ratti per un'esposizione sistemica di 84-339 volte maggiore rispetto alla 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 rispetto alla concentrazione plasmatica attesa nell'uomo con la dose di 1 mg/die.

## 7. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 7.1 Elenco degli eccipienti

Idrogenofosfato di calcio (anidro)
Amido pregelatinizzato (amido di mais)
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Acido stearico 95

### 7.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 7.3 Periodo di validità

2 anni



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*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

## 7.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## 7.5 Natura e contenuto della confezione

Blister alluminio/alluminio : OPA/Al/PVC/Al da 7, 10, 28, 30, 100 o 112 compresse.
Blister alluminio/alluminio con essiccante: OPA/Al/PE con CaO/Al da 7, 10, 28, 30, 100 o 112 compresse.
Flacone in HDPE di colore bianco, con o senza chiusura a prova di bambino, contenente 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 7.6 Speciali precauzioni di smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

# 8. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZYDUS FRANCE
ZAC DES HAUTES PATURES
25, RUE DES PEUPLIERS
92000 NANTERRE
FRANCIA

# 9. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044179012 - "1 Mg Compresse" 7 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
044179024 - "1 Mg Compresse" 10 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
044179036 - "1 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
044179048 - "1 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
044179051 - "1 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
044179063 - "1 Mg Compresse" 112 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
044179075 - "1 Mg Compresse" 30 Compresse In Flacone HDPE
044179087 - "1 Mg Compresse" 7 Compresse In Blister Opa/Al/Pe
044179099 - "1 Mg Compresse" 10 Compresse In Blister Opa/Al/Pe
044179101 - "1 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pe
044179113 - "1 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pe
044179125 - "1 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pe
044179137 - "1 Mg Compresse" 112 Compresse In Blister Opa/Al/Pe

# 10. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:
Data dell'ultimo rinnovo:

# 11. DATA DI REVISIONE DEL TESTO



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*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