

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZILECT® 1 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet etkin madde olarak 1 mg rasajiline eşdeğer 1,56 mg rasajilin mesilat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Tabletler, beyaz-kirli beyaz, yuvarlak, yassı, konik, bir yüzünde "GIL" ve altında "1" yazılı ve diğer yüzü düz yapılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

AZILECT, Parkinson hastalığının tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Rasajilin, günde bir kez 1 mg dozda oral olarak verilir.

Uygulama şekli:

Besinlerle birlikte veya tek başına alınabilir. Bir bardak su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozda değişiklik gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda rasajilin kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.). Orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda rasajilin kullanımından kaçınılmalıdır. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda rasajilin ile tedaviye başlarken dikkatli olunmalıdır. Hafif karaciğer yetmezliğinden orta şiddette karaciğer yetmezliğine ilerleme gösteren hastalarda rasajilin kesilmelidir (bkz. bölüm 4.4. ve 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik üzerine yeterli veri bulunmadığından rasajilin 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için dozda değişiklik gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2.).

4.3 Kontrendikasyonlar

AZILECT aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda (bkz. bölüm 6.1.).
- Diğer monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri (reçetesiz satılan tıbbi ve doğal ürünler dahil, örn: St. John's Wort) ve petidin ile beraber kullanım durumunda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5). Rasajilin kesilmesi ve MAO inhibitörleri veya petidin ile tedaviye başlanması arasında en az 14 gün geçmelidir.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Rasajilin ve diğer tıbbi ürünlerin birlikte kullanımı

Rasajilin fluoksetin veya fluvoksamin ile birlikte kullanımından kaçınmak gerekir (bkz. bölüm 4.5.). Fluoksetinin kesilmesi ve rasajilin ile tedaviye başlanması arasında en az beş hafta geçmelidir. Rasajilin kesilmesi ve fluoksetin veya fluvoksamin ile tedaviye başlanması arasında en az 14 gün geçmelidir.

Rasajilin ve deksrometorfan veya sempatomimetiklerin (efedrin veya psödoefedrin içeren nazal ve oral dekonjestanlar veya soğuk algınlığı ilaçları gibi) birlikte kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

Rasajilin ve levodopanın birlikte kullanımı

Rasajilin levodopanın etkisini artırdığından, levodopa ile ilişkili advers etkilerde artış olabilir ve önceden var olan diskinezi şiddetlenebilir. Levodopanın dozunu azaltmak bu yan etkiyi düzeltebilir.

Rasajilin levodopa ile birlikte alındığında, hipotansif etki raporlamaları olmuştur. Özellikle Parkinson hastalığı olan kişiler, mevcut olan yürüme zorluğuna bağlı olarak hipotansiyondan kaynaklanan advers etkilere yatkındırlar.

Dopaminerjik etkiler

Gündüz aşırı uykululuğu (GAU) ve ani uyku başlangıcı (AUB) epizodları

Rasajilin gündüz uykululuğu, somnolans ve diğer dopaminerjik ilaçlarla birlikte kullanıldığı zaman, günlük yaşam aktiviteleri sırasında ara sıra uykuya dalmaya neden olabilir. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve rasajilin tedavisi sırasında araç ya da makine kullanırken dikkatli olmaları önerilmelidir. Uyku hali ve/veya ani uyku atağı yaşayan hastalar araç ya da makine kullanmaktan kaçınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.7).

Dürtü kontrol bozuklukları

Dopamin agonistleri ve/veya dopaminerjik ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda dürtü kontrolü bozuklukları meydana gelebilir. Rasajilin için de pazarlama sonrası yapılan, benzer dürtü kontrolü bozukluğu bildirimleri bulunmaktadır. Hastalar düzenli olarak dürtü kontrol bozukluklarının gelişimine karşın izlenmelidir. Hastalar ve bakıcılar, kompülsiyon, obsesif düşünceler, patolojik kumar, libido artışı, hiperseksüalite, dürtüsel davranış ve kompülsif para

harcama veya alışveriş dahil dürtü kontrolü bozukluklarının davranışsal semptomları hakkında bilgilendirilmelidirler.

Melanoma

Retrospektif bir kohort çalışması, özellikle daha uzun süre rasajilin maruziyeti olan ve/veya rasajilin kümülatif dozunun daha yüksek olduğu hastalarda, rasajilin kullanımıyla muhtemelen artmış melanom riski olduğunu düşündürmüştür. Herhangi bir şüpheli deri lezyonu, uzman bir doktor tarafından değerlendirilmelidir. Bu nedenle hastalara, yeni veya değişen bir cilt lezyonu tespit edilirse tıbbi inceleme almaları tavsiye edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda rasajilin tedavisine başlarken dikkatli olmak gerekir. Orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda rasajilin kullanımından kaçınılmalıdır. Hafif karaciğer yetmezliğinden orta düzeyde karaciğer yetmezliğine ilerleme gösteren hastalarda rasajilin kesilmelidir (bkz. bölüm 5.2.).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MAO inhibitörleri

Hipertansif krizlere yol açabilecek selektif olmayan MAO inhibisyonu riski olabileceğinden, rasajilin diğer MAO inhibitörleri (reçetesiz satılan tıbbi ve doğal ürünler dahil, örn. St. John Wort) ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.).

Petidin

Diğer selektif MAO-B inhibitörleri dahil MAO inhibitörleri ve petidinin eş zamanlı kullanımında ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Rasajilin ve petidinin eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.).

Sempatomimetikler

MAO inhibitörleri ile sempatomimetik ilaçların eş zamanlı kullanımında ilaç etkileşim bildirimleri olmuştur. Rasajilin MAO inhibitör etkisi sebebiyle, rasajilin ve sempatomimetiklerin (efedrin veya psödoefedrin içeren soğuk algınlığı ilaçları ile nazal ve oral dekonjestanların içeriğinde yer alan sempatomimetikler gibi) eş zamanlı verilmesi tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.4.).

Dekstrometorfan

Dekstrometorfan ve selektif olmayan MAO inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımında ilaç etkileşim bildirimleri olmuştur. Rasajilin MAO inhibitör etkisi sebebiyle, rasajilin ve deksrometorfanın eş zamanlı verilmesi tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.4.).

SNRI'lar, SSRI'lar, trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar

Rasajilin ile fluoksetin veya fluvoksaminin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4.).

Klinik çalışmalarda, rasajilin ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar)/selektif serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörlerinin (SNRI'lar) eş zamanlı kullanımı için bölüm 4.8'e bakınız.

SSRI'lar, SNRI'lar, trisiklik, tetrasiklik antidepresanlar ile MAO inhibitörlerinin eş zamanlı

kullanımında ciddi advers etkiler bildirilmiştir. Rasajilinin MAO inhibitör etkisi sebebiyle, antidepresanlar dikkatle kullanılmalıdır.

CYP1A2 aktivitesini etkileyen ajanlar

In vitro metabolizma çalışmaları, rasajilinin metabolizmasından sorumlu olan ana enzimin P4501A2 (CYP1A2) olduğunu göstermiştir.

CYP1A2 inhibitörleri

Rasajilin ve siprofloksasinin (CYP1A2'nin bir inhibitörü) birlikte uygulanması rasajilinin EAA (eğri altındaki alan) değerini % 83 artırmıştır. Rasajilin ve teofilinin (CYP1A2'nin bir substratı) birlikte uygulanması her iki ürünün de farmakokinetiğini etkilememiştir. Güçlü CYP1A2 inhibitörleri rasajilin plazma düzeylerini değiştirebilirler ve bu sebeple dikkatle verilmeleri gerekir.

CYP1A2 indükleyicileri

Sigara içen hastalarda, metabolize edici CYP1A2 enziminin indüklenmesine bağlı olarak rasajilinin plazma seviyelerinde azalma riski bulunmaktadır.

Diğer sitokrom P450 izoenzimleri

In vitro çalışmalar, rasajilinin 1 mcg/ml konsantrasyonda (ortalama Cmaks değerinin 160 katına eşittir ~ rasajilinin 1 mg çoklu dozundan sonra Parkinson hastalarında 5,9-8,5 ng/mL) sitokrom P450 izoenzimlerini (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ve CYP4A) inhibe etmediğini göstermiştir. Bu sonuçlar, rasajilinin terapötik konsantrasyonlarının bu enzimlerin substratlarıyla klinik olarak anlamlı bir etkileşime sebep olmasının beklenmediğini göstermektedir (bkz. bölüm 5.3.).

Levodopa ve diğer Parkinson hastalığı tedavi ürünleri

Adjuvan tedavi olarak kronik levodopa tedavisi almakta olan Parkinson hastalarında, levodopa tedavisinin rasajilin klerensi üzerinde klinik olarak anlamlı etkisine rastlanmamıştır.

Rasajilin ve entakaponun eş zamanlı uygulanması rasajilinin oral klerensini % 28 artırmıştır.

Tiramin/rasajilin etkileşimi

Tiraminle yapılan beş çalışmanın (gönüllülerde ve Parkinson hastalarında) sonuçları, kan basıncının yemeklerden sonra evde monitorize edilmesinin (altı ay boyunca tiramin kısıtlaması olmaksızın, levodopaya destek tedavisi/yardımcı tedavi olarak, günde 0,5 veya 1 mg rasajilin veya plasebo ile tedavi edilmiş olan 464 hastanın) sonuçlarıyla birlikte ve tiramin kısıtlaması olmadan yürütülen klinik çalışmalarda tiramin/rasajilin etkileşimine ilişkin hiçbir bildirim olmaması; rasajilinin diyetle bağlı tiramin kısıtlamaları olmadan güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hastalar AZILECT tedavisi sırasında hamile kalırlarsa veya hamile kalmayı planlıyorlarsa

doktorlarına haber vermelidirler.

Gebelik dönemi

Rasajilinin gebelikte kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (bkz. bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik sırasında ilaç tedavisinin faydaları fetusda meydana gelebilecek muhtemel riske karşı değerlendirilmelidir. AZILECT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Deneyisel verilere göre, rasajilin prolaktin salınımını inhibe etmektedir ve bu nedenle emzirmeyi inhibe edebilir. Rasajilinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirme döneminde verilmemelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Rasajilinin fertilite üzerindeki etkisine ilişkin hiçbir insan verisi mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Rasajilin uyku hali veya ani uyku atakları yaşayan hastalarda araç ve makine kullanma yeteneğini önemli derecede etkileyebilir.

Hastalar, rasajilinin kendilerini olumsuz etkilemediğinden yeterince emin olana kadar motorlu taşıtlar dahil tehlikeli makineleri kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

Rasajilin ile tedavi edilen ve uyku hali ve/veya ani uyku atakları yaşayan hastalar, mental ve/veya motor performansın olumsuz etkilenmesi açısından rasajilinin ve diğer dopaminerjik ilaçlar ile yeterli deneyim kazanana kadar, araç kullanmaktan ya da kendileri veya başkaları için ciddi yaralanma ya da ölüm riski taşıyan faaliyetlerden (örn. makine kullanımı) kaçınmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Hastaların, tedavileri devam ederken, herhangi bir zamanda uyku hali ya da günlük yaşam aktiviteleri sırasında (örn. televizyon izleme, otomobille seyahat etme vb.) uykuya dalma atakları artarsa, araç kullanmamaları ve tehlikeli olabilecek aktivitelere katılmamaları gerekir.

Hastalar rasajilin kullanımını öncesi, herhangi bir uyarı olmaksızın; uyku hali ve/veya ani uyku atakları geçirmişse, tedavi sırasında araç ve makine kullanmamalı ya da yüksekte çalışmamalıdır.

Hastalar rasajilinle kombine kullanılan sedatif ilaç, alkol ya da diğer merkezi sinir sistemi depresanlarının (örn. benzodiazepinler, antipsikotikler, antidepresanlar) veya plazma düzeyini arttıran ilaçlarla (örn. siprofloksasin) eş zamanlı rasajilin kullanımının olası aditif etkisi açısından uyarılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Parkinson hastalığı bulunan kişilerde gerçekleştirilen klinik çalışmalarda en yaygın bildirilen istenmeyen etkiler aşağıdaki şekildedir:

Monoterapide baş ağrısı, depresyon, vertigo ve grip (influenza ve rinit); levodopa ile adjuvan tedavide diskinezi, ortostatik hipotansiyon, düşme, abdominal ağrı, bulantı ve kusma ve ağız kuruluğu; her iki tedavi rejiminde de kas-iskelet ağrıları, sırt ve boyun ağrısı ve artralji içermiştir. Bu istenmeyen etkiler, tedavinin artan kesilme oranı ile ilişkili değildir.

İstenmeyen etkilerin tablolananmış listesi

İstenmeyen etkiler Tablo 1 ve 2 olarak sistem organ sınıfı ve sıklık sıralamasına göre aşağıda verilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor).

Monoterapi

Aşağıdaki liste, günde 1 mg rasajilin alan hastalarla yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda daha yüksek insidansla bildirilen advers etkileri içermektedir.

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Enfeksiyon ve enfestasyonlar		İnfluenza		
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kist ve polipler dahil)		Deri karsinomu		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Lökopeni		
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Alerji		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Azalan iştah	
Psikiyatrik hastalıklar		Depresyon, Halüsinasyonlar*		Dürtü kontrol bozuklukları*
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı		Serebrovasküler hasar	Serotonin sendromu*, Gündüz aşırı uykululuk (GAU) ve ani uyku başlangıcı (AUB) epizodları
Göz hastalıkları		Konjunktivit		
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Vertigo		
Kardiyak hastalıklar		Anjina pektoris	Miyokardiyal enfarktüs	
Vasküler hastalıklar				Hipertansiyon*
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Rinit		

Gastrointestinal hastalıklar		Flatulans		
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Dermatit	Vezikülobüllöz döküntü	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Kas-iskelet ağrısı, boyun ağrısı, artrit		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Ani idrar sıkışması		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Ateş, halsizlik		

* İstenmeyen etkiler için “Seçili advers reaksiyonların tanımı” bölümüne bakınız.

Adjuvan Tedavi

Aşağıdaki liste, günde 1 mg rasajilin alan hastalarla yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda daha yüksek insidansla bildirilen advers etkileri içermektedir.

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kist ve polipler dahil)			Deri melanoma*	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Azalan iştah		
Psikiyatrik hastalıklar		Halüsinasyonlar*, Anormal rüyalar	Konfüzyon	Dürtü kontrol bozuklukları*
Sinir sistemi hastalıkları	Diskinezi	Distoni, Karpal tünel sendromu, Denge bozuklukları	Serebrovasküler hasar	Serotonin sendromu*, Gündüz aşırı uykululuk (GAU) ve ani uyku başlangıcı (AUB) epizodları*
Kardiyak hastalıklar			Anjina pektoris	
Vasküler hastalıklar		Ortostatik hipotansiyon*		Hipertansiyon*
Gastrointestinal hastalıklar		Karın ağrısı, Konstipasyon, Bulantı ve kusma, Ağız kuruluğu		

Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Artralji, Boyun ağrısı		
Araştırmalar		Kilo kaybı		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Düşme		

* İstenmeyen etkiler için “Seçili advers reaksiyonların tanımı” bölümüne bakınız.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Ortostatik hipotansiyon

Kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, rasajilin kolunda (ek çalışmalar) bir hastada (%0,3) ciddi ortostatik hipotansiyon bildirilmiş olup aynı etki plasebo kolunda gözlenmemiştir. Ayrıca klinik çalışma verisi ortostatik hipotansiyonun, rasajilin tedavisinin sıklıkla ilk iki ayda meydana geldiğini ve zamanla azalma eğilimi gösterdiğini ileri sürmektedir.

Hipertansiyon

Rasajilin seçici olarak MAO-B enzimini inhibe eder ve endikasyon dozunda (1 mg/gün), tiramin duyarlılığı artışı ile ilişkili değildir. Kör, plasebo kontrollü çalışmalarda (monoterapi ve adjuvan tedavisi) rasajilin kolunda hiçbir hastada şiddetli hipertansiyon bildirilmemiştir. Pazarlama sonrası dönemde, rasajilin kullanan hastalarda, tiramin bakımından zengin yiyeceklerin bilinmeyen miktarda alınımıyla ilişkilendirilen seyrek, ciddi hipertansif kriz vakaları dahil, kan basıncında yükselme bildirilmiştir. Pazarlama sonrası dönemde, rasajilin kullanırken oftalmik vazokonstriktör tetrahidrozolin hidroklorür de kullanan bir hastada hipertansiyon bildirilmiştir.

Dürtü kontrol bozuklukları

Plasebo kontrollü bir monoterapi çalışmasında bir hiperseksüalite vakası bildirilmiştir. Pazarlama sonrası kullanımda aşağıdaki etkiler bilinmeyen sıklıkta bildirilmiştir: Kompulsiyonlar, kompulsif alışveriş, dermatilomani, dopamin disregülasyon sendromu, dürtü kontrol bozukluğu, dürtüsel davranış, kleptomani, hırsızlık, obsesif düşünceler, obsesif-kompulsif bozukluk, stereotipi, kumar oynama, patolojik kumar, libido artışı, hiperseksüalite, psikoseksüel bozukluk, uygunsuz cinsel davranış. Bildirilen DKB olgularının yarısı ciddi olarak değerlendirilmiştir. Bildirilen olguların yalnızca tek vakaları bildirim zamanında düzelmemişti.

Gündüz aşırı uykululuğu (GAU) ve ani uyku başlangıcı (AUB) epizodları

Dopamin agonistleri ve/veya diğer dopaminerjik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda gündüz aşırı uykululuğu (hipersomni, letarji, sedasyon, uyku atakları, somnolans, ani uyku başlangıcı) ortaya çıkabilir. Pazarlama sonrası dönemde rasajilin ile benzer bir aşırı gündüz uykululuğu paterni bildirilmiştir.

Rasajilinle ve diğer dopaminerjik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda günlük yaşam aktiviteleri sırasında uykuya dalma olguları bildirilmiştir. Bu hastaların bir kısmı rasajilin ile birlikte

diğer dopaminerjik ilaçları kullanırken uyku hali bildirmekle birlikte, bazıları aşırı uyku hali gibi uyarı işaretlerinin olmadığını hissederek olaydan hemen sonra farkına vardıklarını düşünmüştür. Bu olayların bazıları tedavinin başlangıcından en az 1 yıl sonra bildirilmiştir.

Halüsinasyonlar

Parkinson hastalığı halüsinasyon ve konfüzyon semptomları ile ilişkilidir. Pazarlama sonrası deneyimlerde bu semptomlar rasajilin ile tedavi edilen Parkinson hastalarında da gözlenmiştir.

Serotonin sendromu

Rasajilin ile yapılan klinik çalışmalarda fluoksetin veya fluvoksaminin rasajilin ile birlikte kullanımına izin verilmemiştir, ancak aşağıdaki antidepresan ve dozların rasajilin çalışmalarında kullanımına izin verilmiştir: Amitriptilin ≤ 50 mg/gün, trazodon ≤ 100 mg/gün, sitalopram ≤ 20 mg/günlük, sertralin ≤ 100 mg/gün ve paroksetin ≤ 30 mg/gün (Bkz. Bölüm 4.5).

Pazarlama sonrası dönemde, antidepresanlar, meperidin, tramadol, metadon veya propoksifen ile eş zamanlı rasajilin kullanan hastalarda ajitasyon, konfüzyon, rijidite, pireksi ve miyokloni ile ilişkili, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden serotonin sendromu olguları bildirilmiştir.

Malign melanom

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda deride melanom görülme insidansı, levodopa ve 1 mg rasajilin tedavisi grubunda 2/380 (% 0,5), plasebo grubunda 1/388 (%0,3) bulunmuştur. Pazarlama sonrası dönemde ek malign melanom vakaları bildirilmiştir. Bu olgular tüm bildirimlerde ciddi olarak değerlendirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı: AZILECT'in 3 mg ile 100 mg arasında değişen dozlarda doz aşımı sonrası bildirilen semptomlar; hipomani, hipertansif kriz ve serotonin sendromunu içermektedir. Doz aşımı MAO-A ve MAO-B'nin anlamlı inhibisyonu ile ilişkilendirilebilir. Bir tek doz çalışmasında sağlıklı gönüllüler günde 20 mg ve on günlük bir çalışmada sağlıklı gönüllüler günde 10 mg almıştır. Advers etkiler hafif veya orta düzeydedir ve rasajilin tedavisi ile ilişkili değildir. Kronik levodopa tedavisinde olan ve günde 10 mg rasajilin ile tedavi edilen hastalarda yapılan bir doz titrasyon çalışmasında, tedavinin kesilmesinden sonra düzelen kardiyovasküler advers etkilere (hipertansiyon ve postural hipotansiyon dahil) ait bildirimler olmuştur. Bu semptomlar selektif olmayan MAO inhibitörleriyle gözlemlenenlere benzeyebilir.

Spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımı halinde hastalar izlenmeli ve destekleyici tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Anti-Parkinson İlaçlar, Monoaminoksidaz -B inhibitörleri
ATC kodu: N04BD02

Etki mekanizması:

Rasajilinin striatumdaki ekstraselüler dopamin düzeylerinde bir artışa neden olabilen güçlü ve irreversibl bir MAO-B selektif inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Rasajilinin dopaminerjik motor disfonksiyon modellerinde görülen yararlı etkileri, olasılıkla yüksek dopamin düzeyi ve sonrasında artmış dopaminerjik aktivite aracılığıyla oluşmaktadır.

1-Aminoindan, aktif bir ana metabolittir ve bir MAO-B inhibitörü değildir.

Klinik çalışmalar:

Monoterapi:

Çalışma I'de, 404 hasta; plasebo (138 hasta), günde 1 mg rasajilin (134 hasta) veya günde 2 mg rasajilin (132 hasta) almaları için rastgele seçilmiş ve 26 hafta boyunca tedavi edilmişlerdir. Aktif bir karşılaştırma ajanı yoktur.

Bu çalışmada, primer etkililik ölçümü, Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS, bölüm I-III) toplam puanında başlangıca göre değişimdir. Başlangıçtan 26. Hafta/çalışma sonuna kadar ortalama değişim arasındaki fark (LOCF, Son Gözlemin İleri Taşınması) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (UPDRS, bölüm I-III: Rasajilin 1 mg ile plasebo karşılaştırması -4,2, %95 GA [-5,7, -2,7]; $p<0,0001$; rasajilin 2 mg ile plasebo karşılaştırması -3,6, %95 GA [-5,0, -2,1]; $p<0,0001$, UPDRS Motor, bölüm II: Rasajilin 1 mg ile plasebo karşılaştırması -2,7, %95 GA [-3,87, -1,55], $p<0,0001$; rasajilin 2 mg ile plasebo karşılaştırması -1,68, %95 GA [-2,85, -0,51], $p=0,005$). Hafif dereceli hastalığı olan bu hasta popülasyonunda orta dereceli olmakla birlikte etkisi kanıtlanmıştır. Yaşam kalitesi üzerinde (PD-QUALIF ölçeği ile değerlendirilen) anlamlı ve yararlı etkisi vardır.

Adjuvan Tedavi

Çalışma II'de hastalar, plasebo (229 hasta), günde 1 mg rasajilin (231 hasta) veya levodopa (LD)/dekarboksilaz inhibitörünün planlanan dozları ile birlikte 200 mg COMT inhibitörü olan entakapon almaları için rastgele seçilmiş ve 18 hafta boyunca tedavi edilmişlerdir. Çalışma III'te hastalar, plasebo (159 hasta), günde 0,5 mg rasajilin (164 hasta), veya günde 1 mg rasajilin (149 hasta) almak üzere rastgele seçilmiş ve 26 hafta boyunca tedavi edilmişlerdir.

Her iki çalışmada da etkinliğin primer ölçüsü, başlangıçtan tedavi süresince gün boyunca "OFF" durumunda geçirilen ortalama süredeki değişiklik olmuştur (değerlendirme muayenelerinin her birinden önce 3 günde tamamlanan "24 saatlik" ev günlüklerinden belirlenmiştir).

Çalışma II'de plasebo ile karşılaştırıldığında "OFF" durumunda geçirilen süredeki ortalama değişiklik -0,78 saat, %95 GA [-1,18, -0,39] bulunmuştur ($p<0,0001$). Entakapon grubunda OFF süresindeki 0,8 saatlik ortalama toplam günlük azalma 1 mg rasajilin grubunda gözlenen ile benzer olmuştur. Çalışma III'te plasebo ile karşılaştırıldığında ortalama değişiklik -0,94 saat, (%95 GA [-1,2, -0,41], $p<0,0001$). Rasajilin 0,5 mg grubu ile plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme de vardır, ancak iyileşmenin büyüklüğü daha düşüktür. Birincil etkililik son noktası için sonuçların sağlamlığı, bir dizi ek istatistiksel modelde doğrulanmıştır

ve üç kohortta (protokol ve tamamlayıcı başına ITT) gösterilmiştir.

Etkinliğin sekonder ölçütleri muayene eden tarafından yapılan düzelmenin global değerlendirmelerini (OFF döneminde Günlük Yaşam Aktiviteleri (ADL) alt ölçeği ve ON döneminde UPDRS motor skorları) içermektedir. Rasajilin plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fayda göstermiştir.

Çalışma IV, eşlik eden levodopa tedavisi olmaksızın AZILECT 1 mg'ı dopamin agonistlerine eşlik eden tedavi olarak araştıran 18 haftalık bir çift kör, randomize, plasebo kontrollü, paralel grup çalışmasıdır. Hastalara ≥ 30 gün süreyle stabil dozda, ancak Parkinson hastalığının semptomlarını kontrol etmek için yeterli olmayan dozlarda dopamin agonist (ropinirol, ortalama 8 mg/gün veya pramipeksol, ortalama 1,5 mg/gün) tedavisi uygulanmıştır.

Çalışma IV'de 321 hastaya rasgele şekilde plasebo (162 hasta) veya AZILECT 1 mg/gün (159 hasta) verilmiş ve hastalar başlangıç sonrası değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Parkinson hastalığının ortalama süresi yaklaşık 2 yıl (aralık: 0,1 ila 14,5 yıl) idi.

Birincil etkililik ölçüsü, Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) [zihinsel aktivite (Bölüm I) + günlük yaşam aktiviteleri (ADL) (Bölüm II) + motor fonksiyon (Bölüm III)] toplam skorunda başlangıçtan değişikti.

Çalışma IV'de AZILECT 1 mg, birincil etkililik ölçümünde plasebodan üstün bulunmuştur.

Çalışma IV'deki Toplam UPDRS Skorunda Değişiklik:

	Başlangıç skoru	Başlangıçtan sonlanıma kadar değişim skoru*	p-değerine karşılık plasebo
Plasebo	29,8	-1,2	---
AZILECT1 mg	32,1	-3,6	0,012

*Başlangıçtan itibaren negatif değişiklik, UPDRS artışına işaret etmektedir.

UPDRS'nin münferit alt ölçeklerinin ikincil sonlanım değerlendirmesi, AZILECT'in UPDRS skoru üzerindeki genel etkisinden ağırlıklı olarak UPDRS Bölüm III motor alt ölçeğinin ilgili olduğunu göstermektedir.

Çalışma IV'deki Sekonder Etkililik Ölçümleri:

	Başlangıç (skor)	Başlangıçtan sonlanıma kadar değişim skoru*
UPDRS Bölüm II ADL (Günlük Yaşam Aktiviteleri) alt ölçek skoru		
Plasebo	7,9	0,4
AZILECT 1 mg	8,6	-0,3
UPDRS Bölüm III Motor alt ölçek skoru		
Plasebo	20,4	-1,2
AZILECT 1 mg	22,2	-3,7

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Kadın ve erkeklerde farmakokinetik profili benzerdir.

Emilim:

Rasajilin hızla absorbe edilir ve doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) yaklaşık 0,5 saatte ulaşır. Tek bir rasajilin dozunun mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 36'dır. Besinler rasajilin T_{maks} değerini etkilememekle beraber, rasajilin çok yağlı bir yemekle birlikte alındığında C_{maks} ve eğri altı alan (EAA) değerleri sırasıyla yaklaşık % 60 ve % 20 oranlarında azalır. EAA değeri anlamlı olarak etkilenmediği için, rasajilin yemeklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

Dağılım:

Tek bir i.v. rasajilin dozu sonrasında ortalama dağılım hacmi 243 litredir: ^{14}C ile işaretlenmiş tek bir oral rasajilin dozu sonrasında, plazma protein bağlanması, yaklaşık % 60 ila % 70'dir.

Biyotransformasyon:

Rasajilin karaciğerde tama yakın biyotransformasyona uğrar. Rasajilin metabolizması iki ana yoldan ilerler: 1-aminoindan, 3-hidroksi-N-proparjil-1 aminoindan ve 3-hidroksi-1-aminoindan sağlamak için N-dealkilasyon ve/veya hidroksialkilasyon. *In vitro* deneylere göre, rasajilin metabolizmasının her iki etki yolu da sitokrom P450 sistemine bağımlıdır ve CYP1A2, rasajilin metabolizmasında yer alan ana izoenzimdir. Rasajilin ve metabolitlerinin konjugasyonunun, glükuronatları meydana getirmek üzere ana eliminasyon yolu olduğu da görülmüştür. Ex vivo ve in vitro deneylerle rasajilin majör CYP450 enzimlerinin inhibitörü ya da indükleyicisi olmadığı gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.5).

Eliminasyon:

^{14}C ile işaretlenmiş rasajilin oral olarak verilmesinden sonra, primer olarak idrar yoluyla (% 62,6) ve sekonder olarak feçesle (% 21,8) eliminasyon gerçekleşmiştir ve dozun toplam % 84,4'ü 38 günlük bir dönemde elimine edilmiştir. Rasajilin % 1'inden azı, idrar yoluyla değişmeden atılmıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Rasajilin farmakokinetiği 0,5-2 mg doz aralığında doğrusaldır. Sonlanma yarı ömrü 0,6-2 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Karaciğer bozukluğu olan hastalar:

Hafif karaciğer bozukluğu olan hastalarda EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla % 80 ve % 38 artmıştır. Orta düzeyde karaciğer bozukluğu olan hastalarda EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla % 568 ve % 83 artmıştır (bkz. bölüm 4.4).

Böbrek bozukluğu olan hastalar:

Hafif (Kreatinin klerensi 50-80 mL/dakika) ve orta düzeyde (Kreatinin klerensi 30-49 mL/dakika) böbrek bozukluğu olan hastalarda, rasajilin farmakokinetik özellikleri sağlıklı kişilerdekine benzerdir.

Geriyatrik hastalar:

Yaş, rasajilin farmakokinetik özellikleri üzerinde önemsiz etkiye sahiptir (bkz. bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Güvenlilik farmakolojisinin konvansiyonel çalışmalarına (yinelenebilir doz toksisitesi, genotoksikite, karsinojenite, üreme ve gelişim), dayanan klinik öncesi veriler insanlara yönelik özel bir tehlikenin ortaya çıkmadığını göstermiştir.

Rasajilin, bakteri veya hepatosit kullanılan çeşitli *in vitro* ve *in vivo* sistemlerde genotoksik potansiyel göstermemiştir. Rasajilin, aktif metabolit varlığında, klinik kullanım koşullarında erişilemeyen aşırı sitotoksik konsantrasyonlarda kromozomal anomali artışını indüklemiştir.

Sistemik olarak rasajiline maruz kalan sıçanlarda (insanlarda günde 1 mg doz uygulandığında beklenen plazma düzeylerinin 84-339 katı) rasajilin karsinojen etki oluşturmamıştır. Sistemik uygulamaya maruz kalan farelerde, (insanlarda günde 1 mg doz uygulandığında beklenen plazma düzeylerinin 144-213 katı) kombine bronşiyal/alveolar adenom ve/veya karsinomun insidansının arttığı gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Kolloidal silikon dioksit
Nişasta
Prejelatinize nişasta
Stearik asit
Talk

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 100 tabletlik Al/Al blister ambalajda kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Ümraniye / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/206

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.04.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ