

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SAGLİS 1 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet etkin madde olarak 1 mg rasajilin (mesilat olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:

Mannitol 159.24 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, düz, tek çentikli tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SAGLİS, idiyopatik Parkinson hastalığının tedavisinde monoterapi olarak (eşlik eden levodopa tedavisi olmaksızın) veya doz sonu dalgalanmaları olan hastalarda adjuvan tedavi olarak (eşlik eden levodopa tedavisi ile birlikte) endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Rasajilin, levodopa tedavisi olmaksızın veya birlikte, günde bir kez 1 mg dozda oral olarak verilir.

Uygulama şekli:

Besinlerle birlikte veya tek başına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu için dozda değişiklik gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh skoru C) olan hastalarda rasajilin kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Orta düzeyde karaciğer bozukluğu (Child-Pugh skoru B) olan hastalarda rasajilin kullanımından kaçınılmalıdır. Hafif karaciğer bozukluğu (Child-Pugh skoru A) olan hastalarda rasajilin ile tedaviye başlarken dikkatli olmak gerekir. Hafif karaciğer

bozukluğundan orta şiddette karaciğer bozukluğuna ilerleme gösteren hastalarda rasajilin kesilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenilirlik ve etkinliği üzerine yeterli veri bulunmadığından rasajilin bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için dozda değişiklik gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

SAGLIS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. bölüm 6.1) durumunda.

Diğer monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri (reçetesiz satılan tıbbi ve doğal ürünler dahil, örn: St. John's Wort) veya petidin ile eş zamanlı tedavide (bkz. bölüm 4.5). Rasajilin kesilmesi ve MAO inhibitörleri veya petidin ile tedaviye başlanması arasında en az 14 gün geçmelidir.

Şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh skoru C) olan hastalarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Rasajilin ile beraber fluoksetin veya fluvoksamin 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 dekstrometorfan veya sempatomimetiklerin (efedrin veya psödoefedrin içeren nazal ve oral dekonjestanlar veya soğuk algınlığı ilaçları gibi) birlikte kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

Klinik geliştirme programı sırasında melanoma vakalarının ortaya çıkması melanoma vakaları ile rasajilin arasında bağlantı olabileceği düşüncesine yol açmıştır. Toplanan veriler belli bir ilacın değil, Parkinson hastalığının yüksek deri kanseri (sadece melanoma değil) riski ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Herhangi bir şüpheli deri lezyonu, uzman bir doktor tarafından değerlendirilmelidir.

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

Bu tıbbi ürün mannitol içerir. Ancak dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Selektif olmayan MAO inhibitörleri ve diğer ilaçlar ile rasajilin arasında bilinen birçok etkileşim bulunmaktadır.

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

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

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

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.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), selektif serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar), trisiklik, tetrasiklik antidepresanlar ve MAO inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımında ciddi advers etkiler bildirilmiştir. Rasajilin MAO inhibitör etkisi sebebiyle, antidepresanlar dikkatle kullanılmalıdır.

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

In vitro metabolizma çalışmaları, rasajilin metabolizmasından sorumlu olan ana enzimin P4501A2 (CYP1A2) olduğunu göstermiştir. Rasajilin ve siprofloksasinin (CYP1A2'nin bir inhibitörü) birlikte uygulanması rasajilin 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.

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

In vitro çalışmalar, rasajilin 1 µg/ml konsantrasyonda (ortalama C_{maks} değerinin 160 katına eşittir ~ rasajilin 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.

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

Tiramin/rasajilin etkileşimi: Tiraminle yapılan beş çalışmanın (gönüllülerde ve Parkinson hastalarında) kan basıncının yemeklerden sonra evde monitorize edilmesinin (altı ay boyunca tiramin kısıtlaması olmaksızın, levodopaya adjuvan tedavi olarak, günde 0.5 veya 1 mg rasajilin veya plasebo ile tedavi edilmiş olan 464 hastanın) sonuçları ile tiramin kısıtlaması olmadan yürütülen klinik çalışmalarda tiramin/rasajilin etkileşimine ilişkin hiçbir bildirim olmayışı; 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)

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 dönemi

Gebelik sırasında ilaç tedavisinin faydaları fetüste meydana gelebilecek muhtemel riske karşı değerlendirilmelidir.

SAGLİS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Emzirme döneminde verilmemelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Klinik öncesi üreme toksisitesine ait çalışmalarda, üreme yeteneği /fertilite üzerine bir etki belirlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin bir çalışma yoktur.

Hastalar, SAGLİS'in olumsuz olarak etkilemediğine yeterince emin oluncaya kadar motorlu taşıtlar dahil tehlikeli makineler kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Rasajilin klinik programında toplam 1361 hasta rasajilin ile 3076,4 hasta yılı tedavi edilmiştir. Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda 529 hasta günde 1 mg rasajilin ile 212 hasta yılı ve 539 hasta plasebo ile 213 hasta yılı tedavi edilmiştir.

Monoterapi

Aşağıdaki liste, günde 1 mg rasajilin alan hastalarla (rasajilin grubu n=149, plasebo grubu n=151) yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda daha yüksek insidansla bildirilen advers etkileri içermektedir.

Plaseboya göre en az %2 fark gösteren advers etkiler italik yazı ile gösterilmektedir. Rasajilin ve plasebo için advers etki insidansı (hasta %'si), parantez içinde sırasıyla verilmiştir.

Advers etkiler, aşağıdaki sıklık sıralamasına göre verilmektedir:

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

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın: İnfluenza (%4.7; %0.7)

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kist ve polipler dahil)

Yaygın: Deri karsinomu (% 1.3, % 0.7)

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın: Lökopeni (%1.3; %0)

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın: Alerji (%1.3; %0.7)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Azalan iştah (%0.7; %0)

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Depresyon (%5.4; %2), halüsinasyonlar (%1.3; %0.7)

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı (%14.1; %11.9)

Yaygın olmayan: Serebrovasküler hasar (%0.7; %0)

Göz bozuklukları

Yaygın: Konjunktivit (%2.7; %0.7)

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın: Vertigo (%2.7; %1.3)

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Anjina pektoris (%1.3; %0)

Yaygın olmayan: Miyokardiyal enfarktüs (%0.7; %0)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Rinit (%3.4; %0.7)

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Flatulans (%1.3; %0)

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Dermatit (%2.0; %0)

Yaygın olmayan: Vezikülobülloz döküntü (%0.7; %0)

Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları

Yaygın: Kas-iskelet ağrıları (%6.7; %2.6), boyun ağrısı (%2.7; %0), artrit (%1.3; %0.7)

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın: Ani idrar sıkışması (%1.3; %0.7)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar

Yaygın: Ateş (%2.7; %1.3), keyifsizlik (%2; %0)

Adjuvan Tedavi

Aşağıdaki liste, günde 1 mg rasajilin alan hastalarla (rasajilin grubu n=380, plasebo grubu n=388) yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda daha yüksek insidansla bildirilen advers etkileri içermektedir. Rasajilin ve plasebo için advers etki insidansı (hasta %'si) parantez içinde sırasıyla verilmiştir. Plaseboya göre en az %2 fark gösteren advers etkiler italik yazı ile gösterilmektedir.

Advers etkiler, aşağıdaki sıklık sıralamasına göre verilmektedir:

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

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar

Yaygın olmayan: Deri melanomu (% 0.5, % 0.3)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Azalan iştah (%2.4; %0.8)

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Halüsinasyonlar (%2.9; %2.1), anormal rüyalar (%2.1; %0.8)

Yaygın olmayan: Konfüzyon (%0.8; %0.5)

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Diskinezi (%10.5; % 6.2)

Yaygın: Distoni (%2.4; %0.8), karpal tünel sendromu (%1.3; %0), denge bozuklukları (%1.6; %0.3)

Yaygın olmayan: Serebrovasküler hasar (%0.5; %0.3)

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Anjina pektoris (%0.5; %0)

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Postural hipotansiyon (%3.9, %0.8)

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Karın ağrısı (%4.2; %1.3), konstipasyon (%4.2; %2.1), bulantı ve kusma (%8.4; %6.2), ağız kuruluğu (%3.4; %1.8)

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Döküntü (%1.1; %0.3)

Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları

Yaygın: Artralji (%2.4; %2.1), boyun ağrısı (%1.3; %0.5)

Araştırmalar

Yaygın: Kilo kaybı (%4.5; %1.5)

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın: Düşme (%4.7; %3.4)

Parkinson hastalığında halüsinasyon ve konfüzyon semptomları görülmektedir. Pazarlama sonrası deneyimlerde bu semptomlar rasajilin ile tedavi edilen Parkinson hastalarında da gözlemlenmiştir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), selektif serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar), trisiklik, tetrasiklik antidepresanlar ve MAO inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımında ciddi advers etkilerin olduğu bilinmektedir. Pazarlama sonrası dönemde, rasajilin ile eş zamanlı olarak antidepresan/SNRI tedavisi gören hastalarda, ajitasyon, konfüzyon, rijidite, pireksi ve miyoklonus ile ilişkilendirilen serotonin sendromları bildirilmiştir.

Rasajilin ile yapılan klinik çalışmalarda fluoksetin veya fluvoksaminin rasajilin ile birlikte kullanımına izin verilmez, ancak aşağıda yer alan antidepresanların ve dozların, rasajilin klinik çalışmalarında kullanımlarına izin verilmiştir: amitriptilin ≤ 50 mg/gün, trazodon ≤ 100 mg/gün, sitalopram ≤ 20 mg/gün, sertralin ≤ 100 mg/gün ve paroksetin ≤ 30 mg/gün. 115 hastanın eş zamanlı olarak rasajilin ve trisiklinlere ve 141 hastanın rasajilin ve SSRI'lar/SNRI'lara maruz kaldığı rasajilin klinik programında, serotonin sendromu vakası görülmemiştir.

Pazarlama sonrası dönemde, rasajilin kullanan hastalarda, tiramince zengin yiyeceklerin bilinmeyen miktarlarda sindirilmesiyle ilişkilendirilen seyrek hipertansif kriz vakaları dahil kan basıncında yükselme bildirilmiştir.

MAO inhibitörleri ile semptomimetik ilaçların eş zamanlı kullanımında ilaç etkileşim bildirimleri olmuştur.

Pazarlama sonrası deneyimlerde tek bir vakada, rasajilin kullanırken oftalmik vazokonstriktör tetrahidrozolin hidroklorür kullanan bir hastada, kan basıncında yükselme bildirilmiştir.

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: Rasajilinin 3 mg ile 100 mg arasında değişen dozlarda doz aşımı sonrası bildirilen semptomlar; disfori, 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 tedavisine bağlı değildir. Kronik levodopa tedavisinde olan ve günde 10 mg rasajilin ile tedavi edilen hastalarda yapılan bir doz titrasyon çalışmasında, tedavinin kesilmesinden sonra istenmeyen kardiyovasküler yan 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 monitorize edilmeli, uygun semptomatik ve destekleyici tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-Parkinson ilaçları, Monoaminoksidaz-B inhibitörü
ATC kodu: N04BD02

Etki mekanizması:

Rasajilinin striatumdaki ekstraselüler dopamin düzeylerinde bir artışa neden olabilen güçlü ve irreversible bir MAO-B selektif inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Rasajilinin dopaminerjik motor disfonksiyon modellerinde görülen yararlı etkileri, yüksek dopamin düzeyi ve sonrasında artmış dopaminerjik etkinlikten kaynaklanmış olmalıdır.

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

Klinik çalışmalar:

Rasajilin etkinliği üç çalışma ile doğrulanmıştır: çalışma I (monoterapi tedavisi) ile çalışma II ve III (levodopa ile adjuvan tedavi).

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 tedavi edilmiştir. Aktif bir karşılaştırma ajanı yoktur.

Bu çalışmada, etkinliğin primer ölçüsü Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS, bölüm I-III) toplam skorunda başlangıçtan itibaren olan değişiklik olarak belirlenmiştir. Başlangıçtan 26. haftaya/bitişe (LOCF - Son Gözlemin İleri Taşınması) kadar olan ortalama değişiklik arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. (UPDRS, bölüm I-III: plasebo ile karşılaştırılan 1 mg rasajilin için -4.2, %95 CI [-5.7, -2.7], $p < 0.0001$; plasebo ile karşılaştırılan 2 mg rasajilin için -3.6, %95 CI [-5.0, -2.1], $p < 0.0001$, UPDRS Motor, bölüm II: plasebo ile karşılaştırılan 1 mg rasajilin için -2.7, %95 CI [-3.87, -1.55], $p < 0.0001$; plasebo ile karşılaştırılan 2 mg rasajilin için -1.68, %95 CI [-2.85, -0.51], $p = 0.0050$). Hafif hastalığı olan hasta popülasyonunda önemi basit olsa da etkinin belirgin olduğu görülmüştür. Hayat kalitesinde anlamlı ve yararlı bir etkisi olduğu gözlenmiştir (PD-QUALIF (Parkinson Hastalığı Yaşam Kalitesi) ölçeği tarafından değerlendirildiği üzere).

Adjuvan Tedavi

Çalışma II’de hastalar, plasebo (229 hasta), veya günde 1 mg rasajilin (231 hasta) veya levodopa (LD)/dekarboksilaz inhibitörünün programlanan dozları ile alınan 200 mg COMT inhibitörü, entekapon almaları için rastgele seçilmiş ve 18 hafta tedavi edilmiştir. Çalışma III’te hastalar, plasebo (159 hasta), günde 0.5 mg rasajilin (164 hasta), veya günde 1 mg rasajilin almak üzere rastgele seçilmiş ve 26 hafta tedavi edilmiştir.

Her iki çalışmada da etkinliğin primer ölçüsü başlangıçtan tedavi süresine kadar gün boyunca “OFF” durumunda geçirilen ortalama süredeki değişiklik olarak belirlenmiştir (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 -0.78h, %95 CI [-1.18, -0.39h], $p = 0.0001$. Entakapon grubunda OFF süresindeki ortalama toplam günlük azalmanın (-0.80h, %95 CI [-1.20, -0.41h], $p < 0.0001$) 1 mg rasajilin grubunda gözlemlenene benzer olduğu gözlenmiştir. Çalışma III’te plasebo ile karşılaştırıldığında ortalama değişiklik -0.94h, %95 CI [-1.36, -0.51], $p < 0.0001$). 0.5 mg rasajilin grubu ile plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme olduğu fakat düzelmenin boyutunun daha küçük olduğu belirlenmiştir. Primer etkinlik sonlanım noktası için sonuçların sağlamlığı, bir dizi ilave istatistiksel modelde doğrulanmış ve üç çalışma grubunda gösterilmiştir (ITT, protokol başına ve tamamlayıcılar). Etkinliğin sekonder ölçütleri muayene eden tarafından düzelmenin global saptamalarını da kapsamaktadır (OFF durumunda: Günlük Yaşam Aktiviteleri (ADL) alt ölçeği ve “ON” durumunda: UPDRS motor). Rasajilin plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yarar sağlamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

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 ile % 70’dir.

Metabolizma:

Rasajilin atılım öncesinde 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 konjügasyonunun, glukuronatları meydana getirmek üzere ana eliminasyon yolu olduğu da görülmüştür.

Eliminasyon:

¹⁴C ile işaretlenmiş rasajilinin 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. Rasajilinin % 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 (Kl_R 50-80 ml/dakika) ve orta düzeyde (Kl_R 30-49 ml/dakika) böbrek bozukluğu olan hastalarda, rasajilinin farmakokinetik özellikleri sağlıklı kişilerdekine benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenilirlik farmakolojisi, yinelenen doz toksisitesi, üreme toksisitesine ait konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik öncesi veriler insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymadığını 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 karsinojenik olmamıştır. 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
Mısır nişastası
Prejelatinize nişasta
Kollodial silikon dioksit (Aerosil 200)
Talk
Stearik asit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda HDPE formatıralı Alüminyum-Alüminyum blister ambalajda, 30 adet.

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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
Ümraniye 34768 İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/605

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.08.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--