KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZILECT® 1 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet, 1 mg rasajilin (mesilat olarak) 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 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 bozukluğu:

Böbrek bozukluğu için dozda değişiklik gerekli değildir.

Karaciğer bozukluğu:

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:
Güvenlilik ve etkililik üzerine yeterli veri bulunmadığından rasajilinin çocuklarda ve ergenlerde kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalar için dozda değişiklik gerekli değildir.

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) veya petidin ile eş zamanlı tedavide (bkz. bölüm 4.5). Rasajilinin 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. Rasajilinin kesilmesi ve fluoksetin veya fluvoksamin ile tedaviye başlanması arasında en az 14 gün geçmelidir.

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.

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.

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, her tablette 159,24 mg mannitol ihtiva eder; dozu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

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 Wort) ile birlikte verilmemelidir (bkz. bölüm 4.3).

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).

MAO inhibitörleri ile sempatomimetik ilaçların eş zamanlı kullanımında ilaç etkileşim bildirimleri olmuştur. Rasajilinin 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. Rasajilinin 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) eşzamanlı 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.

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

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

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

İn vitro çalışmalar, rasajilinin 1 µg/ml konsantrasyonda (ortalama C_{maks} 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.

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 adjuvan 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 bildirimin olmaması; rasajilinin diyete bağlı tiramin kısıtlamaları olmadan güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

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

Deneysel 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 belirlenememiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin bir çalışma yoktur.
Hastalar, AZILECT'in olumsuz olarak etkilemediğine yeterince emin oluncaya kadar motorlu taşıtlar dahil tehlikeli makineler kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik programda takip edilen hastaların rasajiline maruziyet süreleri farklılık gösterdiği için daha kesin sonuçlar elde edilmek üzere değerlendirmeler 'hasta yılı-patient year' üzerinden yapılmıştır. Böylece, ilaca en az bir gün süreyle maruz kalan hastaların sonuçları da değerlendirmelere dahil edilebilmiştir.

Rasajilin klinik programında toplam 1361 hasta rasajilin ile, 3076.4 hasta yılı boyunca tedavi edildi. Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda 529 hasta günde 1 mg rasajilin ile 212 hasta yılı ve 539 hasta plasebo ile 213 hasta yılı boyunca tedavi edildi.

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 (≥1/10), yaygın (≥1/100, <1/10), yaygın olmayan (≥1/1000, <1/100), seyrek (≥1/10000, <1/1000), çok seyrek (<1/10000).

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: Anjinapektoris (% 1.3, % 0)
Yaygın olmayan: Miyokardiyal enfarktüs (% 0.7, % 0)

Solunum, göğüs 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)*
Yaygın olmayan: Vezikülobüllöz döküntü (% 0.7, % 0)

Kas-iskelet ve bağdoku bozuklukları
Yaygın: *Kas-iskelet ağrıları (% 6.7, % 2.6), boyun ağrısı (% 2.7, % 0)*, artrit (% 1,3, % 0.7)

Böbrek ve idrar bozuklukları
Yaygın: Ani idrar sıkışması (% 1.3, % 0.7)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar
Yaygın: Ateş (% 2.7, % 1.3), *halsizlik (% 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 (≥1/10), yaygın (≥1/100, <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100), seyrek (≥1/10.000, <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000).

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar
Yaygın olmayan: Deri melanoma (% 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: *Ortostatik 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 bağdoku 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 hastalığı halüsinasyon ve konfüzyon semptomları ile ilişkilidir. Pazarlama sonrası deneyimlerde bu semptomlar rasajilin ile tedavi edilen Parkinson hastalarında da gözlemlenmiştir.

SSRI'lar, SNRI'lar, trisiklik, tetrasiklik antidepresanlar ile MAO inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımında ciddi advers etkilerin oluştuğu 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 trisikliklere, 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 sempatomimetik ilaçların eş zamanlı kullanımında ilaç etkileşim bildirimleri olmuştur.

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

Dürtü kontrol bozuklukları
Dopamin agonistleri ve/veya diğer dopaminerjik ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar, libido artışı, hiperseksüalite, kompülsif para harcama veya alışveriş, aşırı yeme ve kompülsif yeme davranışları meydana gelebilir. Rasajilin için pazarlama sonrasında, kompülsiyonlar, obsesif düşünceler ve dürtüsel davranışı da içeren, dürtü kontrol bozukluklarına benzer bir tablo bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

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; 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 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 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 grubu: Anti-Parkinson İlaçlar, Monoaminoksidaz -B inhibitörü, 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:

Rasajilin etkinliği üç çalışma ile doğrulanmıştır: çalışma I (monoterapi tedavisi) ile çalışma II ve III (levodopayla 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 boyunca tedavi edilmişlerdir. 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. Başlangıç ile 26. hafta/sonlanım noktası (LOCF - Son Gözlemin İleri Taşınması) arasındaki ortalama değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (1 mg rasajilin plaseboya göre $p<0.0001$). Hafif hastalığı olan hasta grubunda etki belirgin olmuştur. Yaşam kalitesinde belirgin ve yararlı bir etki gözlemlenmiştir (değerlendirmede PD-QUALIF (Parkinson Hastalığı Yaşam Kalitesi) ölçeği kullanılmıştır).

Adjuvan Tedavi

Çalışma II'de hastalar, plasebo (229 hasta), günde 1 mg rasajilin (231 hasta) veya levadopa (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 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 bulunmuştur ($p<0.0001$). Entakapon grubunda OFF süresindeki 0.80 saatlik ortalama toplam günlük azalma 1 mg rasajilin grubunda gözlenen ile benzer olmuştur. Çalışma III'te plasebo ile karşılaştırıldığında ortalama değişiklik -0.94 saat bulunmuştur $p<0.0001$).

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.

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 rasajilinin 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. *İn 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, glükuronatları meydana getirmek üzere ana eliminasyon yolu olduğu da görülmüştür.

Eliminasyon:
^{14}C 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
Güvenlilik farmakolojisinin konvansiyonel çalışmalarına (yinelenen doz toksisitesi ve üreme toksisitesi), 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 anhidrit silika
Mısır nişastası
Prejelatinize mısır nişastası
Stearik asit
Talk

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Kutuda Al/Al blister ambalajda 30 tablet.

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.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Poligon Cad.
Buyaka 2 Sitesi No:8 C-Blok Kat:3
Ümraniye / İstanbul
Tel: (0216) 656 67 00
Faks: (0216) 290 27 52

8. RUHSAT NUMARASI

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 07.03.2006
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ