


699/20.06.06 **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AZILECT 1 mg tablets

АЗИЛЕКТ 1 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1 mg rasagiline (под формата на мезилат).

За помощни вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Бели до белезникави, кръгли, плоски, скосени таблетки, гравирани с "GIL" и "1" от долу на едната страна и гладки от другата страна

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Показания**

Азилект е показан за лечение на идиопатична Паркинсонова болест (ПБ) като монотерапия (без леводопа) или като съпътстваща терапия (с леводопа) при пациенти с флукутации в симптоматиката в края на междудозовия интервал.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Rasagiline се прилага перорално като еднократна дневна доза от 1 mg с или без леводопа.

Може да се приема с или без храна.

Пациенти в напреднала възраст: При пациенти в напреднала възраст не се изисква промяна на дозата.

Деца и юноши (<18 години): Не се препоръчва, тъй като безопасността и ефективността не са установени при тази популация.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Прилагането на rasagiline при пациенти със силно нарушена чернодробна функция е противопоказано (виж раздел 4.3.). Трябва да се избягва прилагането на rasagiline при пациенти със умерено нарушена чернодробна функция. Необходимо е особено внимание при започване на лечение с rasagiline при пациенти с лека чернодробна недостатъчност. В случай на прогресиране от лека до умерено нарушена чернодробна функция, приема на rasagiline трябва да бъде преустановен (виж раздел 4.4.).

Пациенти с нарушена бъбречна функция: При нарушена бъбречна функция не се налага промяна в дозата.



4.3. Противопоказания

Свърхчувствителност към активната съставка или към кое да е от помощните вещества (виж раздел 6.1.).

Съпътстващо лечение с други моноаминоксидазни (MAO) инхибитори или петидин (виж раздел 4.5.).

Необходимо е да се изчака поне 14 дни след прекратяване приема на rasagiline преди започване на лечение с MAO инхибитори или петидин.

Rasagiline е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Едновременната употреба на rasagiline и fluoxetine или fluvoxamine трябва да се избягва (виж раздел 4.5.). Необходимо е да се изчакат поне пет седмици след прекратяване приема на fluoxetine преди започване на лечение с rasagiline. Необходимо е да изминат поне 14 дни между прекъсването на rasagiline и започване на лечение с fluoxetine или fluvoxamine.

Не се препоръчва едновременната употреба на rasagiline и dextromethorphan или симпатикомиметици подобни на тези, предлагани под формата на назални и перорални деконгестанти или лекарства за простуда, съдържащи ephedrine или pseudoephedrine (виж раздел 4.5.).

По време на програмата по клиничната разработка появата на случаи на меланом подтикват към проучване за вероятната връзка с rasagiline. Събраните данни предполагат, че самата паркинсонова болест, а не някое конкретно лекарство, се свързва с повишен риск от рак на кожата (не само меланома конкретно). Всяка подозрителна кожна лезия е необходимо да бъде преценена от специалист.

Необходимо е особено внимание при започване на лечение с rasagiline при пациенти с лека чернодробна недостатъчност. Трябва да се избягва прилагането на rasagiline при пациенти със средно нарушена чернодробна функция. В случай на прогресиране от лека към средно нарушена чернодробна функция, приема на rasagiline трябва да бъде преустановен (виж раздел 5.2.).

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съществуват голям брой известни взаимодействия между неселективните MAO инхибитори и други лекарствени продукти.

Rasagiline не трябва да бъде прилаган едновременно с други MAO инхибитори, тъй като е възможен риск от неселективно MAO инхибиране, което би могло да доведе до хипертензивни кризи (виж раздел 4.3.).

Сериозни нежелани реакции са били докладвани при едновременната употреба на pethidine с MAO инхибитори както и с друг селективен MAO инхибитор. Едновременното приложение на rasagiline и pethidine е противопоказано (виж раздел 4.3.).



Трябва да се избягва едновременната употреба на rasagiline и fluoxetine или fluvoxamine (виж раздел 4.4.).

Съществуват съобщения за лекарствени взаимодействия, касаещи MAO инхибиторите както и друг селективен MAO-B инхибитор при едновременната им употреба със симпатикомиметични лекарствени продукти. Следователно, с оглед на MAO инхибиторната активност на rasagiline, не се препоръчва едновременното приложение на rasagiline и симпатикомиметици, подобни на тези, присъстващи в назалните и перорални деконгестанти или лекарства срещу простуда, съдържащи ephedrine или pseudoephedrine (виж раздел 4.4.).

Съществуват съобщения за лекарствени взаимодействия при едновременната употреба на dextromethorphan и неселективни MAO инхибитори. Следователно, с оглед на MAO инхибиторната активност на rasagiline, не се препоръчва едновременното приложение на rasagiline и dextromethorphan (виж раздел 4.4.).

Сериозни нежелани лекарствени реакции са били съобщени при едновременната употреба на селективните инхибитори на обратното поемане на серотонина (СИОПС), трициклични, тетрациклични антидепресанти и MAO инхибитори както и с друг селективен MAO-B инхибитор. Следователно, с оглед на MAO инхибиторната активност на rasagiline, при прием на антидепресанти е необходимо внимание.

При пациенти с Паркинсонова болест, лекувани с леводопа при хронично състояние, не се наблюдава клинично значим ефект на леводопа върху клирънса на rasagiline.

Метаболитни проучвания *in vitro* са показали, че цитохром P450 1A2 (CYP1A2) е основният ензим, отговорен за метаболизма на rasagiline. Едновременното приложение на rasagiline и ciprofloxacin (инхибитор на CYP1A2) е довело до увеличението на AUC на rasagiline с 83%. Едновременното приложение на rasagiline и theophylline (субстрат на CYP1A2) не повлиява фармакокинетиката и на двата продукта. Поради това, мощните CYP1A2 инхибитори могат да променят плазмените нива на rasagiline и е необходимо да бъдат прилагани с внимание.

Съществува риск от намаляване на плазмените нива на rasagiline при пациенти пушачи, което се дължи на индукцията на метаболизиращия ензим CYP1A2.

In vitro проучванията са показали, че rasagiline при концентрация на 1 µg/ml (еквивалентна на ниво, което представлява 160 пъти средното C_{max} ~5.9-8.5 ng/ml при пациенти, страдащи от Паркинсонова болест след многократен прием на доза 1 mg rasagiline) не инхибира цитохром P450 изоензимите, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP4A. Тези резултати показват, че е слабо вероятно терапевтичните концентрации на rasagiline да причинят каквото и да е клинично значимо повлияване на субстратите на тези ензими.

Едновременното приложение на rasagiline и entacapone увеличава оралния клирънс на rasagiline с 28%.



Взаимодействие tyramine/rasagiline: Резултатите от tyramine провокирани изследвания (при доброволци и пациенти, страдащи от ПБ), в съчетание с резултатите от мониториране при домашни условия на кръвното налягане след хранене (сред 464 пациента, лекувани с 0.5 или 1 mg/ден rasagiline или плацебо като съпътстваща терапия на леводопа в продължение на шест месеца без рестрикции на tyramine), както и фактът, че няма съобщения на tyramine/rasagiline взаимодействия при клинични проучвания, провеждани без рестрикция на tyramine, показват, че rasagiline може да бъде използван безопасно без диетични рестрикции на tyramine.

4.6. Бременност и лактация

За rasagiline няма клинични данни от приложението му при бременност. Изследванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (виж раздел 5.3.). Изисква се повишено внимание, когато лекарството се предписва на бременни жени.

Експерименталните данни сочат, че rasagiline инхибира пролактиновата секреция и така би могъл да инхибира лактацията. Не е известно дали rasagiline се екскретира в човешкото мляко. Необходимо е повишено внимание, когато rasagiline се прилага при кърмачки.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени проучвания за ефектите върху възможността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани ефекти

По време на клиничната програма с rasagiline общо 1360 пациента са били третирани с rasagiline за 2017 пациент-години. По време на двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания 529 пациенти са били третирани с rasagiline 1 mg/ден в продължение на 212 пациент-години, а 539 пациенти са приемали плацебо в продължение на 213 пациент-години.

Монотерапия

Списъкът по-долу включва нежелани реакции, които са били докладвани с по-висока честота, при пациенти, приемащи 1 mg/ден rasagiline в плацебо-контролирани проучвания (група на rasagiline n=149, плацебо група n=151). Нежеланите реакции с поне 2% разлика над плацебо са маркирани с *курсив*. В скоби е отбелязана честотата на нежеланата реакция (% пациенти), съответно rasagiline срещу (с/у) плацебо.

Нежеланите реакции са категоризирани чрез определения за честота, използвайки следната терминология: много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), не чести (>1/1000, <1/100), редки (>1/10000, <1/1000), много редки (<1/10000), включително единични съобщения.

Тялото като цяло: много чести: главоболие (14.1% с/у 11.9) чести: грипен синдром (6.0% с/у 0.7%), неразположение (2.0% с/у 0%), болка в гърба (2.0% с/у 0%), алергична реакция (1.3% с/у 0.7%), температура (2.7% с/у 1.3%)



Сърдечно-съдова система: чести: стенокардия (1.3% с/у 0%) нечести: апоплексия (0.7% с/у 0%), инфаркт на миокарда (0.7% с/у 0%)

Храносмилателна система: чести: диспепсия (6.7% с/у 4%), анорексия (1.3% с/у 0%)

Кръвотворна и лимфна система: чести: левкопения (1.3% с/у 0%)

Костно-мускулна система: чести: артралгия (7.4% с/у 4%), артрит (2.0% с/у 0.7%)

Нервна система: чести: депресия (5.4% с/у 2%), вертиго (2% с/у 0.7%)

Дихателна система: чести: ринит (2.7% с/у 1.3%)

Специфични сетива: чести: конюнктивит (2.7% с/у 0.7%)

Кожа и кожни придатъци: чести: контактен дерматит (1.3% с/у 0%), везикулобулозен обрив (1.3% с/у 0%), кожен карцином (1.3% с/у 0.7%)

Пикочо-полова система: чести: позиви за уриниране

Съпътстваща терапия

Списъкът по-долу включва нежелани реакции, които са били докладвани с по-висока честота, при пациенти, приемащи 1 mg/ден gasagiline в плацебо-контролирани проучвания (група на gasagiline n=380, плацебо група n=388). В скоби е отбелязана честотата на нежеланата реакция (% пациенти), съответно gasagiline срещу (с/у) плацебо. Нежеланите реакции с поне 2% разлика над плацебо са маркирани с курсив.

Нежеланите реакции са категоризирани чрез определения за честота, използвайки следната терминология: много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), не чести (>1/1000, <1/100), редки (>1/10000, <1/1000), много редки (<1/10000), включително единични съобщения.

Тялото като цяло: чести: абдоминална болка (3.9% с/у 1.3%), случайни наранявания (предимно падания) (8.2% с/у 5.2%), болки във врата (1.6% с/у 0.5%)

Сърдечно-съдова система: чести: постурална хипотензия (4.7% с/у 1.3%), не чести: стенокардия (0.5% с/у 0%), апоплексия (0.5% с/у 0.3%)

Храносмилателна система: чести: констипация (4.2% с/у 2.1%), повръщане (3.4% с/у 1.0%), анорексия (2.1% с/у 0.5%), сухота в устата (3.4% с/у 1.8%)

Костно-мускулна система: чести: артралгия (3.2% с/у 1.3%), тендовагинит (1.3% с/у 0%)

Метаболитни и хранителни: чести: намаляване на теллото (4.2% с/у 1.5%)

Нервна система: много чести: дискинезия (10.3% с/у 6.4%) чести: дистония (2.4 с/у 0.8%), абнормно сънуване (2.1% с/у 0.8%), атаксия (1.3% с/у 0%)



Кожа и кожни придатъци : чести: обрив (2.6% с/у 1.5%) нечести: кожен меланом (0.5% с/у 0.3%)

Други важни нежелани събития, които са били докладвани в клинични проучвания с rasagiline (друга доза или при проучвания без плацебо контрол), засягат двама пациенти с рабдомиолиза (и в двата случая става дума за падане и продължителна имобилизация) и неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (АДХ). Сложната природа на тези случаи прави невъзможно установяването на това, каква роля, ако изобщо има такава, е изиграл rasagiline в тяхната патогенеза.

4.9. Предозиране

По време на клиничните проучвания не са били съобщени случаи на предозиране.

Теоретично предозирането може да причини значимо инхибиране както на MAO-A, така и на MAO-B. При проучване с единична доза, здрави доброволци са приели 20 mg/ден, а при десетдневно проучване здрави доброволци са приемали по 10 mg/ден. Нежеланите събития са били леки до средни и несвързани с лечението с rasagiline. В проучвания с увеличаваща се доза, при пациенти на хронична леводопа терапия, приемащи 10 mg/ден rasagiline, са докладвани сърдечно-съдови нежелани ефекти (включително хипертензия и ортостатична хипотензия), които са отзвучали след прекратяване на лечението. Тези симптоми биха могли да приличат на наблюдаваните при неселективните MAO инхибитори.

Не съществува специфичен антидот. В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат мониторирани и да се назначи подходяща симптоматична и поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови медикаменти, моноаминоксидазни-B инхибитори

АТС-код: NO4BD02

Механизъм на действие:

Rasagiline е показал, че е мощен, необратим MAO-B селективен инхибитор, който може да предизвиква увеличение на екстрацелуларните нива на допамин в corpus striatum. Увеличеното ниво на допамин и последващата увеличена допаминергична активност вероятно медираат ползотворните ефекти на rasagiline, наблюдавани при модели на допаминергична моторна дисфункция.

1-аминоиндан е активен основен метаболит и не е MAO-B инхибитор.

Клинични проучвания



Ефикасността на rasagiline е била установена в три проучвания: като монотерапевтично лечение при проучване I и като съпътстваща терапия към леводопа при проучвания II и III.

Монотерапия:

При проучване I, 404 пациента са били рандомизирани в групи, приемащи съответно плацебо (138 пациента), rasagiline 1 mg/ден (134 пациента) или rasagiline 2 mg/ден (132 пациента) в продължение на 26 седмици, без активно вещество за сравнение.

В това проучване, първичният критерий за ефективност е бил промяната спрямо изходните стойности на общата оценка по Унифицираната Скала за оценка на Болестта на Паркинсон (UPDRS, части I-III). Разликата на средната промяна спрямо изходните стойности към седмица 26/прекръстване на лечението (LOCF, Последно наблюдение пренесено напред) е била статистически значима (UPDRS, части I-III: за rasagiline 1 mg, сравнено с плацебо -4.2, 95 % CI [-5.7, -2.7]; $p < 0.0001$; за rasagiline 2 mg сравнено с плацебо -3.6, 95 % CI [-5.0, -2.1]; $p < 0.0001$, UPDRS Motor, част II: за rasagiline 1 mg, сравнено с плацебо -2.7, 95 % CI [-3.87, -1.55]; $p < 0.0001$; за rasagiline 2 mg сравнено с плацебо -1.68, 95 % CI [-2.85, -0.51]; $p = 0.0050$). Ефектът е бил очевиден, макар и със скромнен мащаб при тази популация от пациенти с леко заболяване. Установено е значимо и благоприятно повлияване върху качеството на живот (оценено по PD-QUALIF скалата).

Съпътстваща терапия:

При проучване II, пациентите са били рандомизирани в групи, приемащи съответно плацебо (229 пациента), rasagiline 1 mg/ден (231 пациента) или инхибитор на катехол-О-метил трансферазата (COMT), entacapone 200 mg, прилаган едновременно с леводопа в дози по схема (LD)/декарбоксилазен инхибитор (227 пациента) в продължение на 18 седмици. При проучване III, пациентите са били рандомизирани в групи, приемащи съответно плацебо (159 пациента), rasagiline 0.5 mg/ден (164 пациента) или rasagiline 1 mg/ден (149 пациента) в продължение на 26 седмици. При двете изследвания първичният критерий за ефективност е бил промяната в средния брой часове (базов спрямо лечебен период), прекарани в "OFF" състояние през деня (установяване с "24-часови" домашни дневници, попълвани по 3 дни преди всяка оценъчна визита).

При проучване II средната разлика в броя часове, прекарани в "OFF" състояние, сравнено с плацебо е била -0.87h, 95% CI [-1.18, -0.39], $p = 0.0001$. Средното общо дневно намаление в "OFF" времето е било сходно при групата на entacapone (-0.80h, 95% CI [-1.20, -0.41], $p < 0.0001$) спрямо това, наблюдавано при групата на 1 mg rasagiline. В проучване III средната разлика, сравнена с плацебо е била -0.94h, 95% CI [-1.36, -0.51], $p < 0.001$. При групата на 0.5 mg rasagiline също е било наблюдавано статистически значимо подобрене спрямо плацебо, макар и мащабът на подобрието да е бил по-малък. Стабилността на резултатите, касаещи първичният критерий за ефективност, е била потвърдена от съвкупност от допълнителни статистически модели и е била демонстрирана в три кохорти (ITT /с намеление за лечение/, на протокол и завършили проучването).

Вторичните критерии за ефективност включват обща оценка на подобрието от изследвателя, оценки по Субскалата за Ежедневни дейности (Activities of Daily Living (ADL) subscale) при OFF UPDRS motor при ON. Rasagiline е показал статистически значими ползи спрямо плацебо.



5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Rasagiline се абсорбира бързо, достигайки пик на плазмената концентрация (C_{max}) за приблизително 0.5 часа. Абсолютната бионаличност на единична доза rasagiline е около 36%. Приемът на храна не влияе на T_{max} на rasagiline, макар C_{max} и експозицията (AUC) да спадат съответно с 60% и 20% приблизително, когато лекарствения продукт се приема с храна, богата на мазнини. Тъй като AUC не се повлиява значимо, rasagiline може да се приема с или без храна.

Разпределение: Средният обем на разпределение, последващ единична интравенозна доза rasagiline е 243 l. Свързването на плазмения протеин, следващо орална доза на ^{14}C -белязан rasagiline е приблизително 60 до 70%.

Метаболизъм: Преди екскретиране rasagiline претърпява почти пълна биотрансформация в черния дроб. Метаболизмът на rasagiline протича по два главни пътя: N-деалкилиране и/или хидроксилиране до получаване на: 1-аминоиндан, 3-хидроксил-N-пропаргил-1-аминоиндан и 3-хидроксил-1-аминоиндан. Експерименти *in vitro* сочат, че и двата пътя на метаболизма на rasagiline зависят от цитохром P450 системата, където CYP1A2 е основният изоензим, включен в метаболизма на rasagiline. Установено е също, че конюгацията на rasagiline и неговите метаболити е основен път за елиминиране, водещ до образуване на глюкоронидите.

Екскретиране: След перорално приемане на ^{14}C -белязан rasagiline, първичното елиминиране се извършва с урината (62.6%), а вторичното чрез фекалиите (21.8%), с пълно възстановяване на дозата 84.4% за период от 38 дни. По-малко от 1% rasagiline се екскретира като непроменен продукт в урината.

Линеарност/нелинеарност: Кинетиката на rasagiline е линеарна при дози над интервала 0.5-2 mg. Терминалният полу-живот е 0.6-2 часа.

Характеристика при пациенти

Пациенти с нарушена чернодробна функция: При субекти с леко нарушена чернодробна функция, AUC и C_{max} са нараснали съответно с 80% и 38%. При хора с умерено нарушена чернодробна функция, AUC и C_{max} са нараснали съответно с 568% и 83% (виж раздел 4.4.).

Пациенти с нарушена бъбречна функция: Фармакокинетичната характеристика на rasagiline при хора с лека (CL_{cr} 50-80 ml/min) и умерено (CL_{cr} 30-49 ml/min) нарушена бъбречна функция са сходни с тази при здрави индивиди.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не сочат за съществуване на специална опасност при хора, базирайки се на конвенционални проучвания от фармакология на безопасността, токсичност на повторната доза и репродуктивна токсичност.

Rasagiline не е проявил генотоксичен потенциал *in vivo*, както и при *in vitro* системи с използването на бактерии и хепатоцити. При наличие на метаболитно активиране rasagiline е индуцирал увеличаване на



хромозомните аберации при концентрации със свръхцитотоксичност, които са недостижими при клиничните условия на употреба.

Rasagiline не е проявил карциногенни свойства у плъхове при системна експозиция в дози 84 - 339 пъти по-високи от очакваните плазмени експозиции при хора при доза 1 mg/ден. При мишки, увеличено разпространение на комбиниран бронхиоларен/алвеоларен аденом и/или карцином е било наблюдавано при системна експозиция в дози 144 - 213 пъти по-високи от очакваните плазмени експозиции при хора при доза 1 mg/ден.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Mannitol
Maize starch
Pregelatinised maize starch
Colloidal anhydrous silica
Stearic acid
Talk

6.2. Несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

Блистери: 2 години

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да не се съхранява при температура над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Вид и състав на контейнера

Блистери: алуминий/алуминий блистери с по 7 и 28 таблетки

6.6. Инструкции за употреба

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lundbeck Export A/S

Ottiliavej 9

DK-2500 Copenhagen-Valby

Denmark

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

