

SUBSTANCJA CZYNNNA (INN)	Rasagiliny winian
GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA (KOD ATC)	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, inhibitory monoaminoooksydazy typu B; Kod ATC: N04BD02
PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	Sigillata Limited Suite 23, Park Royal House 23 Park Royal House NW10 7JH Londyn, Wielka Brytania
NAZWA HANDLOWA PRODUKTU LECZNICZEGO, KTÓREGO DOTYCZY PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM	Gasliny, 1 mg, tabletki

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Gasliny przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Rasagilina stosowany jest w leczeniu choroby Parkinsona. Choroba Parkinsona jest postępującą chorobą mózgu, powodującą drżenie, powolne poruszanie się i sztywność mięśni.

Ocenia się, że na całym świecie na chorobę Parkinsona choruje 6,3 miliona osób. Początek tej choroby występuje zazwyczaj u osób w wieku powyżej 60 lat, ale ocenia się również, że jedna na 10 osób u których rozpoznano chorobę, ma mniej niż 50 lat, a choroba może również dotyczyć osób w wieku 40 lat i młodszych. Na podstawie aktualnych danych statystycznych, na chorobę Parkinsona choruje w Europie 1,2 miliona osób. W Wielkiej Brytanii oceniono, że na chorobę Parkinsona choruje 1 osoba na 500, co daje liczbę chorych osób wynoszącą 127 000. Prawdopodobieństwo zachorowania na chorobę Parkinsona jest większe u mężczyzn, niż u kobiet.

Czynniki ryzyka choroby Parkinsona obejmują wywiad rodzinny, płeć, urazy głowy, narażenie na pestycydy, spożywanie wody studziennej i życie na obszarach wiejskich.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Rasagilina blokuje działanie enzymu, zwanego monoaminoooksydazą typu B, który rozkłada substancję o nazwie dopamina, znajdującą się w mózgu. W chorobie Parkinsona stężenie dopaminy w mózgu jest zmniejszone; poprzez blokowanie enzymu, lek pomaga zwiększyć stężenie dopaminy w częściach mózgu kontrolujących ruchy i koordynację, w związku z tym poprawia objawy tej choroby, takie, jak sztywność lub spowolnienie ruchów.

Skuteczność leku w łagodzeniu objawów choroby Parkinsona i skrócenia czasu wyłączenia z codziennych aktywności wykazano podczas trzech badań klinicznych z udziałem 1563 pacjentów.

W jednym badaniu, podczas którego podawano rasagilinę przez 26 tygodni, stwierdzono zmniejszenie punktacji w Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona (ang. UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) (stosowana powszechnie skala oceniająca objawy choroby Parkinsona) o 0,13 punktu, w porównaniu do początkowych wartości, które wynosiły 24,69, podczas, gdy w przypadku podawania placebo (nieaktywnego leczenia), punktacja zwiększyła się o 4,07 punktu, w porównaniu do

początkowych wartości, które wynosiły 24,54. Zmniejszenie punktacji w skali UPRDS oznacza poprawę objawów, a zwiększenie punktacji – nasilenie objawów choroby.

W dwóch innych badaniach rasagilina była stosowana jako dodatkowe leczenie u pacjentów w późnym stadium choroby, którzy byli już leczeni lewodopą. W grupie porównawczej podawano placebo i inny lek, entakapon (także stosowany jako dodatkowe leczenie). W badaniach uczestniczyło 1159 pacjentów i badania trwały odpowiednio 26 i 18 tygodni. Wyniki badań wykazały, że pacjenci otrzymujący rasagilinę o godzinę krócej byli wyłączeni z codziennych aktywności w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo. Podobną korzyść stwierdzono także u pacjentów, którzy otrzymywali entakapon.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu nie wskazują, aby było konieczne przeprowadzenie dalszych badań w podgrupach pacjentów. Wszystkie dostępne dane wskazują spójnie, że bezpieczeństwo i skuteczność są takie same bez względu na rasę.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
Zmniejszenie ciśnienia krwi podczas wstawania (niedociśnienie ortostatyczne)	Pacjenci z chorobą Parkinsona są szczególnie narażeni na działanie niepożądane, polegające na spadku ciśnienia tętniczego krwi. Jeśli ten lek jest stosowany razem z innymi lekami stosowanymi do leczenia choroby Parkinsona (lewodopa), ryzyko wystąpienia małego ciśnienia tętniczego krwi może być zwiększone. Zmniejszenie ciśnienia krwi podczas wstawania połączone z objawami takimi jak, zawroty głowy lub uczucie zawrotu głowy (niedociśnienie ortostatyczne) jest częstym objawem i może występować u 1 na 10 osób.	Należy uprzedzić pacjentów o takim ryzyku; może być konieczna uważna obserwacja ciśnienia tętniczego krwi.

<p>Nadmierne stężenie serotoniny w mózgu (substancja chemiczna wytwarzana przez ustrój) (zespół serotoninowy)</p>	<p>Zespół serotoninowy jest stanem spowodowanym przez nadmiar serotoniny w ustroju. Objawy mogą być od łagodnych (dreszcze i biegunka) do poważnych (sztywność mięśni, gorączka i drgawki). Jeśli nie jest podjęte leczenie, ciężka postać zespołu serotoninowego może prowadzić do zgonu. Rasagilina należy do klasy leków zwanych inhibitorami monoaminooksydazy B (MAO), o których wiadomo że zwiększają stężenie serotoniny w ustroju. Stosowanie inhibitorów MAO razem z innymi lekami zwiększającymi stężenie serotoniny takich jak, leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i norepinefryny [SNRIs], selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny [SSRIs]) mogą powodować zespół serotoninowy. Podczas badań klinicznych u 115 pacjentów leczonych jednocześnie rasagiliną i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, a także u 141 pacjentów , którzy otrzymywali jednocześnie rasagilinę i leki z grup SSRIs/SNRIs, nie było przypadków wystąpienia zespołu serotoninowego. Niemniej jednak, po wprowadzeniu leku do sprzedaży zgłaszane były przypadki zespołu serotoninowego u pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, w tym SNRIs razem z rasagiliną.</p>	<p>Lekarze powinni unikać jednoczesnego stosowania rasagiliny i leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI jak, fluoksetyna lub fluwoksamina. Dodatkowo, przed zastosowaniem rasagiliny należy odczekać, aż lek przeciwdepresyjny zostanie całkowicie usunięty z ustroju odwrotnie. Leczenie rasagiliną można rozpocząć dopiero po 5 tygodniach od zakończenia leczenia fluoksetyną. Leczenie fluoksetyną lub fluwoksaminą można rozpocząć dopiero po 14 dniach od zakończenia leczenia rasagiliną. Podczas stosowania innych leków przeciwdepresyjnych należy zachować ostrożność.</p>
---	--	---

<p>Silny impuls do niektórych zachowań jak, niepohamowanego uprawiania hazardu, wydawania pieniędzy, objadania się, zachowań impulsywnych i nieprawidłowo nasilony popęd płciowy (zaburzenia kontroli impulsów)</p>	<p>U pacjentów zażywających rasagilinę i(lub) inne leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona obserwowano takie zachowania jak, natrętne, obsesyjne myśli, nadmierne wydawanie pieniędzy, impulsywne zachowanie, nieprawidłowo nasilony popęd płciowy lub nasilenie myśli lub odczuć seksualnych.</p>	<p>Lekarze powinni regularnie obserwować, czy u pacjentów nie występują zaburzenia kontroli impulsów, a jeśli tak się wydarzy, powinni rozważyć dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia. Pacjenci powinni powiedzieć lekarzowi, jeżeli zauważą niecodzienne zachowanie i nie mogą się oprzeć chęci wykonywania czynności zagrażających lub szkodliwych dla pacjenta lub jego otoczenia.</p>
<p>Stosowanie tego leku z niektórymi innymi lekami do leczenia depresji (jednoczesne stosowanie z lekami przeciwdepresyjnymi (Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. SSRIs, <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>), Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. <i>Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i>), trój- i czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi), inhibitorami CYP1A2 lub inhibitorami MAO)</p>	<p>Rasagilina jest usuwana z ustroju głównie przez niektóre enzymy wątrobowe. Inne leki wpływające na te same enzymy wątrobowe mogą zwiększać działania niepożądane lub zmniejszać działanie lecznicze rasagiliny.</p>	<p>Lekarze powinni unikać jednoczesnego przepisywania takich leków. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. również tych, które wydawane są bez recepty.</p>

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
<p>Zwiększone ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie tętnicze)</p>	<p>Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych rasagiliną zgłaszano przypadki zwiększonego ciśnienia tętniczego krwi, łącznie z rzadkimi doniesieniami o wystąpieniu przełomu nadciśnieniowego po spożyciu nieznanej ilości żywności o dużej zawartości tyraminy (żółty ser, wędliny).</p> <p>Niemniej jednak, wyniki pięciu badań klinicznych oraz wyniki domowej kontroli ciśnienia tętniczego krwi po posiłkach (464 pacjentów leczonych rasagiliną w dawce 0,5 mg lub 1 mg na dobę albo placebo z lewodopą przez 6 miesięcy, bez ograniczeń dietetycznych pod kątem tyraminy)</p>

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
	nie wykazały interakcji. Potwierdza to tezę, iż rasagilina może być skutecznie stosowana bez ograniczeń dietetycznych dotyczących spożywania tyraminy.
Rak skóry (czerniak złośliwy i inne nowotwory skóry)	Podczas badań klinicznych występowanie raka skóry zgłaszano u około 1% pacjentów. Niemniej jednak, dowody naukowe sugerują, że to choroba Parkinsona, a nie stosowanie jakichkolwiek leków, jest powiązana z większym ryzykiem występowania raka skóry.
Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwbólowymi i przeciwprzeziębieniu (jednoczesne stosowanie z petydyną lub lekami sympatykomimetycznymi)	Podczas jednoczesnego stosowania z petydyną (silny lek przeciwbólowy) ryzyko działań niepożądanych może być zwiększone. Podobna sytuacja może wystąpić w przypadku leków sympatykomimetycznych znajdujących się w kroplach do oczu, leków zmniejszających przekrwienie błony śluzowej podawanych do nosa i doustnie oraz leków przeciwprzeziębieniu zawierających efedrynę lub pseudoefedrynę.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Ciąża i karmienie piersią (wpływ na ciążę i laktację)	Brak danych klinicznych dotyczących stosowania rasagiliny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na występowanie szkodliwego działania. Nie wiadomo, czy rasagilina przenika do mleka kobiecego.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki mają opracowaną charakterystykę produktu leczniczego, która dostarcza lekarzom, farmaceutom oraz innym zawodom medycznym szczegółowych informacji dotyczących stosowania tego produktu leczniczego, możliwego ryzyka i zalecanego postępowania w celu jego minimalizacji. Skrócona informacja tego dokumentu w powszechnie stosowanym języku jest dostarczana jako Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika. Zalecenia zawarte w tej ulotce są rutynowymi zaleceniami w celu zmniejszenia możliwego ryzyka związanego ze stosowaniem leku.

Dla tego leku nie ma dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Nie są planowane żadne badania kliniczne po dopuszczeniu tego leku do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
Wersja 1.0	18/02/2015	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Zaburzenia kontroli impulsów; Czerniak złośliwy i inne nowotwory skóry; Niedociśnienie tętnicze; Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami	Nie dotyczy

		<p>czynności wątroby; Jednoczesne stosowanie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO); Zespół serotoninowy; Dyskinezy; Incydent naczyniowo-mózgowy; Zawał serca; <u>Istotne potencjalne zagrożenia</u> Nie dotyczy; <u>Brakujące informacje</u> Cięża i karmienie piersią;</p>	
Wersja 1.1	09/07/2015	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Niedociśnienie ortostatyczne; Zespół serotoninowy; Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwdepresyjnymi (Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. SSRIs, <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>), Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. <i>Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i>), trój- i czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi), inhibitorami CYP1A2 lub inhibitorami MAO; Jednoczesne stosowanie z petydyną lub lekami sympatykomimetycznymi; Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; Nasilenie działania dopaminergicznego i pogorszenie istniejącej wcześniej dyskinezy podczas jednoczesnego stosowania z lewodopa; <u>Istotne potencjalne zagrożenia</u> Nadciśnienie tętnicze; Czerniak złośliwy; Nagle zapadanie w sen podczas normalnej dziennej aktywności; <u>Brakujące informacje</u> Cięża i karmienie piersią;</p>	Komentarze Dnia 70 procedury: aktualizacja zgodnie z uwagami osoby oceniającej, w tym dodatkowe informacje dotyczące ryzyka.
Wersja 1.2	01/10/2015	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Niedociśnienie ortostatyczne; Zespół serotoninowy; Zaburzenia kontroli impulsów; Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwdepresyjnymi (Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. SSRIs, <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>), Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. <i>Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i>), trój- i czteropierścieniowymi lekami</p>	Komentarze Dnia 120 procedury: aktualizacja zgodnie z uwagami osoby oceniającej, w tym dodatkowe informacje dotyczące ryzyka.

		przeciwdepresyjnymi), inhibitorami CYP1A2 lub inhibitorami MAO; <u>Istotne potencjalne zagrożenia</u> Nadciśnienie tętnicze; Czerniak złośliwy; Jednoczesne stosowanie z petydyną lub lekami sympatykomimetycznymi; <u>Brakujące informacje</u> Ciąża i karmienie piersią;	
Wersja 1.3	Podlega ocenie	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Niedociśnienie ortostatyczne; Zespół serotoninowy; Zaburzenia kontroli impulsów; Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwdepresyjnymi (Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. SSRIs, <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>), Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. <i>Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i>), trój- i czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi), inhibitorami CYP1A2 lub inhibitorami MAO; <u>Istotne potencjalne zagrożenia</u> Nadciśnienie tętnicze; Czerniak złośliwy; Jednoczesne stosowanie z petydyną lub lekami sympatykomimetycznymi; <u>Brakujące informacje</u> Ciąża i karmienie piersią;	Komentarze Dnia 180 procedury: aktualizacja zgodnie z uwagami osoby oceniającej; bez zmian w zakresie informacji dotyczące ryzyka.