

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Rasagiline Actavis przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Rasagilina jest lekiem stosowanym w leczeniu dorosłych z chorobą Parkinsona. Choroba Parkinsona *jest postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego*, która powoduje drżenie, spowolnienie ruchów i sztywność mięśni. Tempo progresji choroby Parkinsona, a także wachlarz objawów przedmiotowych i podmiotowych różnią się znacząco u poszczególnych pacjentów.

Choroba dotyka około 1% populacji powyżej 55. roku życia, przy czym stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 3:2.

Do czynników ryzyka choroby Parkinsona należą: wywiad rodzinny, płeć męska, uraz głowy, ekspozycja na pestycydy, spożywanie wody ze studni i życie na wsi.

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Rasagilina blokuje działanie *enzymu monoaminooksydazy typu B, który jest odpowiedzialny za rozkład dopaminy w mózgu, substancji*, której stężenie jest obniżone w przebiegu choroby Parkinsona. *Poprzez blokowanie działania enzymu lek zwiększa ilość dopaminy w częściach mózgu kontrolujących ruch i koordynację, łagodząc w ten sposób objawy choroby, np. sztywność i spowolnienie ruchów.*

W trzech badaniach prowadzonych z udziałem 1563 pacjentów wykazano, skuteczność leku zarówno w łagodzeniu objawów jak i skracaniu czasu trwania okresów „off” (epizodów wyłączenia, charakteryzujących się ograniczoną lub zmniejszoną sprawnością ruchową).

W jednym z badań 26-tygodniowe leczenie rasagiliną doprowadziło do średniego spadku o 0,13 punktu w skali UPDRS (ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona) od wartości początkowej wynoszącej 24,69, przy czym u pacjentów otrzymujących placebo (terapia pozorowana) wystąpił wzrost o 4,07 punktu od wartości początkowej wynoszącej 24,54. Zmniejszenie wyniku w skali UPDRS wskazuje złagodzenie objawów, podczas gdy wzrost oznacza ich nasilenie.

W dwóch innych badaniach rasagilinę zastosowano jako terapię wspomagającą u pacjentów w bardziej zaawansowanym stadium choroby, którzy byli już leczeni lewodopą i porównywano z placebo oraz innym lekiem, entakapon (także stosowanymi w charakterze terapii wspomagającej). Badaniami objęto 1159 pacjentów i trwały one, odpowiednio, 26 i 18 tygodni. W obu badaniach pacjenci przyjmujący rasagilinę spędzali mniej więcej jedną

godzinę mniej w stanie „off” niż osoby przyjmujące placebo. Podobne skrócenie czasu trwania epizodów „off” obserwowano u pacjentów przyjmujących entakapon.

### **VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Doświadczenia z praktyki terapeutycznej w okresie po rejestracji nie wskazują subpopulacji wymagających dalszych badań. Wszystkie dane konsekwentnie potwierdzają, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania są takie same u osób wszystkich ras.

### **VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**

#### **Istotne zagrożenia zidentyfikowane**

<b>Zagrożenie</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
Niskie ciśnienie krwi podczas nagłej pionizacji z takimi objawami jak zawroty głowy (niedociśnienie ortostatyczne)	Niedociśnienie ortostatyczne to częste działanie niepożądane (może dotyczyć nie więcej niż 1 osoby na 10)	Lekarze i pacjenci powinni pamiętać o tym zagrożeniu.
Wysokie stężenie serotoniny w organizmie (zespół serotoninowy)	Zespół serotoninowy to stan wywołany nadmiarem serotoniny w organizmie. Objawy mogą występować w różnym nasileniu od łagodnych (dreszcze i biegunka) do ciężkich (sztywność mięśni, gorączka i drgawki). Nieleczony ciężki zespół serotoninowy może doprowadzić do zgonu. Rasagilina należy do klasy inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) B, o których wiadomo, że powodują wzrost stężenia serotoniny w organizmie. Stosowanie inhibitorów MAO z innymi lekami, o	Lekarze powinni unikać stosowania rasagiliny wraz z lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI, fluoksetyną lub fluwoksaminą. Ponadto lekarze powinni poczekać do momentu całkowitego usunięcia leku przeciwdepresyjnego z ustroju przed rozpoczęciem stosowania rasagiliny i odwrotnie.  Leczenie rasagiliną można rozpocząć nie wcześniej niż 5 tygodni po przerwaniu stosowania fluoksetyny.  Leczenie fluoksetyną lub fluwoksaminą można

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>których wiadomo, że podwyższają stężenie serotoniny, np. lekami przeciwdepresyjnymi [trójpierścieniowe lek przeciwdepresyjne, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI)] może powodować zespół serotoninowy.</p> <p>Nie zaobserwowano przypadków zespołu serotoninowego w programie klinicznym dotyczącym rasagiliny, w którym 115 pacjentów stosowało jednocześnie rasagilinę i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, a 141 pacjentów stosowało rasagilinę oraz SSRI/SNRI. Jednakże w okresie po rejestracji donoszono o przypadkach zespołu serotoninowego u pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, w tym SNRI wraz z rasagiliną.</p>	<p>rozpocząć nie wcześniej niż 14 dni po przerwaniu leczenia rasagiliną.</p> <p>Inne leki przeciwdepresyjne należy stosować ostrożnie w trakcie stosowania rasagiliny.</p>
Skłonność do wykonywania	Istnieją przypadki	Lekarze powinni regularnie

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<p> pewnych czynności, np. nałogowego hazardu, wydawania pieniędzy oraz zachowań impulsywnych i nieprawidłowo silny popęd (zaburzenia kontroli impulsów)</p>	<p> pacjentów, którzy w trakcie terapii co najmniej jednym lekiem stosowanym w leczeniu choroby Parkinsona byli niezdolni do przeciwstawienia się pokusie do wykonania czynności, która może mieć szkodliwy wpływ na ich samych lub inne osoby.</p>	<p> obserwować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów i powinni rozważyć modyfikację dawki lub przerwanie leczenia, jeśli takie problemy wystąpią. Pacjenci powinni poinformować lekarza, jeśli zauważą nietypowe zachowania, kiedy nie potrafią przeciwstawić się pokusie do wykonania czynności, która może mieć szkodliwy wpływ na ich samych lub inne osoby.</p>
<p> Jednoczesne stosowanie z innymi lekami ( lekami przeciwdepresyjnymi, inhibitorami CYP1A2, inhibitorami MAO)</p>	<p> Rasagilina jest usuwana z ustroju głównie za pośrednictwem pewnych enzymów wątrobowych. Inne leki, które oddziałują na te same enzymy wątrobowe mogą doprowadzić do nasilenia działań niepożądanych lub ograniczenia terapeutycznego efektu rasagiliny.</p>	<p> Lekarze powinni unikać jednoczesnego przepisywania tych leków. Pacjenci powinni powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, w tym lekach dostępnych bez recepty.</p>

#### Istotne potencjalne zagrożenia

Zagrożenie	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
<p>Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)</p>	<p>W okresie po rejestracji u pacjentów przyjmujących rasagilinę obserwowano przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, w tym rzadkie przypadki przełomu nadciśnieniowego</p>

Zagrożenie	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
	<p>(niebezpiecznie wysokie ciśnienie krwi) związane ze spożyciem produktów bogatych w tyraminę (np. dojrzale sery, wędliny).</p> <p>Jednakże wyniki pięciu badań klinicznych, wraz z wynikami monitorowania ciśnienia krwi po posiłkach w warunkach domowych (464 pacjentów leczonych rasagiliną w dawce 0,5 lub 1 mg/doba bądź placebo wraz z lewodopą przez sześć miesięcy bez ograniczeń dotyczących tyraminy) nie wykazały interakcji oraz potwierdzają możliwość bezpiecznego stosowania rasagiliny bez ograniczeń dotyczących tyraminy w diecie. Ponadto nie ma doniesień dotyczących interakcji pomiędzy tyraminą i rasagiliną w badaniach klinicznych prowadzonych bez ograniczeń dotyczących tyraminy.</p>
Rak skóry (czerniak złośliwy)	<p>O przypadkach raka skóry donoszono u około 1% pacjentów w badaniach klinicznych prowadzonych z kontrolą placebo. Niemniej jednak dowody naukowe sugerują, że sama choroba Parkinsona związana jest z ryzykiem raka oraz że ryzyko to nie jest związane z żadnym konkretnym lekiem.</p>
Jednoczesne stosowanie z innymi lekami (petydyna, sympatykomimetyki)	<p>Ciężkie reakcje niepożądane zgłaszano w przypadku jednoczesnego stosowania petydyny z inhibitorami MAO, w tym produktami działającymi w sposób podobny do rasagiliny.</p> <p>Istnieją doniesienia na temat interakcji pomiędzy inhibitorami MAO oraz lekami sympatykomimetycznymi (np. donosowymi i doustnymi lekami zmniejszającymi przekrwienie zawierającymi efedrynę i pseudoefedrynę) w przypadku jednoczesnego stosowania.</p>

### Brakujące informacje

Zagrożenie	Dostępne informacje
------------	---------------------

Zagrożenie	Dostępne informacje
Kobiety w okresie ciąży i laktacji	Brak danych klinicznych dotyczących stosowania rasagiliny w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży. Nie wiadomo, czy rasagilina przenika do mleka matki.

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

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i fachowemu personelowi medycznemu szczegóły dotyczące stosowania produktu, ryzyko i zalecenia, jak je zminimalizować. Skrócona wersja tych informacji w języku zrozumiałym dla osób bez specjalistycznego przygotowania przedstawiona jest w ulotce dla pacjenta. Działania zawarte w tych dokumentach znane są jako rutynowe aktywności minimalizujące ryzyko.

W odniesieniu do tego leku nie podejmuje się dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko.

#### **VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Obecnie nie są prowadzone ani nie są planowane żadne porejestacyjne badania dotyczące bezpieczeństwa czy skuteczności rasagiliny.

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

Istotne zmiany wprowadzone w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	17-02-2015	<b>Istotne zagrożenia zidentyfikowane</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zaburzenia kontroli impulsów</li> <li>- Czerniak złośliwy i inne rodzaje nowotworów skóry</li> <li>- Incydent mózgowo-naczyniowy</li> <li>- Zawał mięśnia sercowego</li> <li>- Przełomy nadciśnieniowe z powodu</li> </ul>	Wersja pierwsza

Wersja	Data	Zagadnienie	Komentarze
		<p>interakcji z innymi inhibitorami MAO (w tym produktami leczniczymi i ziołowymi wydawanymi bez recepty, np. zielem dziurawca) lub petydyną</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niedociśnienie związane ze stosowaniem jednocześnie z lewodopą</li> <li>- Ważne potencjalne zagrożenia .</li> </ul> <p><b>Brakujące informacje</b> Stosowanie w okresie karmienia piersią Stosowanie u dzieci i młodzieży</p>	
2.0	10-07-2015	<p><b>Istotne zagrożenia zidentyfikowane</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niedociśnienie ortostatyczne</li> <li>- Zespół serotoninowy</li> <li>- Zaburzenia kontroli impulsów</li> <li>- Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwdepresyjnymi (SSRI, SNRI, trójpierścieniowe i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne), inhibitorami CYP1A2 lub inhibitorami MAO</li> </ul> <p><b>Istotne potencjalne zagrożenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadciśnienie tętnicze</li> <li>- Czerniak złośliwy</li> <li>- Jednoczesne stosowanie z petydyną lub symatykomimetykami</li> </ul> <p><b>Brakujące informacje</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kobiety w okresie ciąży i laktacji</li> </ul>	<p>Plan zarządzania ryzykiem zaktualizowano na podstawie raportu oceniającego z dnia 70. w procedurze UK/H/6030/001</p>