**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

RANZAL 1mg δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg ρασαγιλίνη, που ισοδυναμεί με 1.44 mg τριγικής ρασαγιλίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

∆ισκίο.

Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, πεπλατισµένα, µε λοξά κοµµένες γωνίες δισκία , που φέρουν χαραγµένη την ένδειξη “1” στο κάτω µέρος της µιας πλευράς και ελεύθερα ενδείξεων από την άλλη πλευρά, με διάμετρο 8.5 mm ± 0.4 mm.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το RANZAL ενδείκνυται για την θεραπεία της ιδιοπαθούς ασθένειας του Parkinson (PD) ως

µονοθεραπεία (χωρίς λεβοντόπα) ή ως συµπληρωµατική θεραπεία (µε λεβοντόπα) σε ασθενείς µε διακυµάνσεις στο τέλος της δόσης.

**4.2 ∆οσολογία και τρόπος χορήγησης**

∆οσολογία

Η Ρασαγιλίνη χορηγείται από το στόµα, σε δόση 1mg µια φορά την ηµέρα µε ή χωρίς λεβοντόπα.

Μπορεί να ληφθεί µε ή χωρίς τροφή.

Ηλικιωµένοι

∆εν χρειάζεται καµία αλλαγή στην δόση σε ηλικιωµένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσµός

Το Ranzal δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους λόγω της έλλειψης στοιχείων ασφάλειας και αποτελεσµατικότητας

Ασθενείς µε ηπατική ανεπάρκεια

Η χρήση της ρασαγιλίνης αντενδείκνυται στους ασθενείς µε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3). Η χρήση της ρασαγιλίνης θα πρέπει να αποφεύγεται στους ασθενείς µε µέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Χρειάζεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας µε ρασαγιλίνη σε ασθενείς µε ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Στην περίπτωση ασθενών των οποίων η ηπατική ανεπάρκεια εξελίσσεται από ήπια σε µέτρια, η ρασαγιλίνη θα πρέπει να διακόπτεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς µε νεφρική ανεπάρκεια

∆εν χρειάζεται καµία αλλαγή στην δόση για την νεφρική ανεπάρκεια.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1).

Συγχορηγούµενη θεραπεία µε αναστολείς (ΜΑΟ) µονοαµινοξειδάσης (συµπεριλαµβανοµένων των φαρµακευτικών και φυτικών προϊόντων που δεν χρήζουν συνταγής π.χ. St.John’s Wort) ή πεθιδίνη (βλέπε παράγραφο 4.5). Πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 14 ηµέρες από την διακοπή της ρασαγιλίνης µέχρι την έναρξη της θεραπείας µε αναστολείς ΜΑΟ ή µε πεθιδίνη.

Η ρασαγιλίνη αντενδείκνυται στους ασθενείς µε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ρασαγιλίνης µε φλουοξετίνη ή φλουβοξαµίνη θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5). Τουλάχιστον πέντε εβδοµάδες θα πρέπει να παρέλθουν από την διακοπή της φλουοξετίνης µέχρι την έναρξη της θεραπείας µε ρασαγιλίνη. Τουλάχιστον 14 ηµέρες θα πρέπει να

µεσολαβήσουν από την διακοπήτης ρασαγιλίνης µέχρι την έναρξη της θεραπείας µε φλουοξετίνη ή φλουβοξαµίνη.

∆ιαταραχές ελέγχου των παρορµήσεων (ICDs) µπορεί να συµβούν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία

µε αγωνιστές της ντοπαµίνης και / ή ντοπαµινεργικές θεραπείες. Παρόµοιες ICDs έχουν επίσης λήφθεί στην µετεγκριτική περίοδο της ρασαγιλίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την ανάπτυξη διαταραχών ελέγχου των παρορµήσεων. Οι ασθενείς και οι φροντιστές θα πρέπει να ενηµερώνονται για τα συµπεριφορικά συµπτωµάτα των διαταραχών ελέγχου των παρορµήσεων που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία µε ρασαγιλίνη, συµπεριλαµβανοµένων περιπτώσεων καταναγκασµών, ιδεοληψιών, παθολογικής χαρτοπαιξίας, αυξηµένης γενετήσιας ορµής, υπερσεξουαλικότητας, παρορµητικής συµπεριφοράς και καταναγκαστικών αγορών ή ξοδέµατος χρηµάτων.

Εφόσον η ρασαγιλίνη ενισχύει τη δράση της λεβοντόπα, οι αρνητικές επιπτώσεις της λεβοντόπα

µπορεί να αυξηθούν και η προϋπάρχουσα δυσκινησία να επιδεινωθεί. Μειώνοντας την δόση της λεβοντόπα µπορεί να βελτιωθεί αυτή η ανεπιθύµητη ενέργεια.

Υπήρξαν αναφορές υποτασικής δράσης όταν ρασαγιλίνη λήφθηκε ταυτόχρονα µε λεβοντόπα. Οι ασθενείς µε νόσο του Πάρκινσον είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στις αρνητικές επιπτώσεις της υπότασης εξαιτίας των υπαρχόντων προβληµάτων στη βάδιση.

Η ταυτόχρονη χρήση της ρασαγιλίνης µε δεξτροµεθορφάνη ή συµπαθοµιµητικά όπως αυτά που βρίσκονται στα ρινικά και από το στόµα χορηγούµενα αποσυµφορρητικά ή φαρµακευτικά προϊόντα κατά του κοινού κρυολογήµατος που περιέχουν εφεδρίνη ή ψευδοεφεδρίνη δεν συνίστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κατά την διάρκεια του προγράµµατος κλινικής ανάπτυξης οι περιπτώσεις εµφάνισης µελανώµατος προκάλεσε το σκεπτικό της πιθανής συσχέτισης µε την ρασαγιλίνη. Τα δεδοµένα που συλέχθηκαν υποδεικνύουν ότι η νόσος του Parkinson και όχι κάποιο συγκεκριµένο φαρµακευτικό προϊόν, σχετίζεται µε τον αυξηµένο κίνδυνο εµφάνισης καρκίνου του δέρµατος (όχι αποκλειστικά του

µελανώµατος). Κάθε ύποπτη δερµατική βλάβη θα πρέπει να εξετάζεται από εξειδικευµένο ιατρό.

Χρειάζεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας µε ρασαγιλίνη στους ασθενείς µε ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Η χορήγηση ρασαγιλίνης σε ασθενείς µε µέτρια ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να αποφεύγεται. Στην περίπτωση ασθενών των οποίων η ηπατική ανεπάρκεια εξελίσσεται από ήπια σε

µέτρια, η ρασαγιλίνη θα πρέπει να διακόπτεται (βλέπε παράγραφο 5.2).

**4.5 Αλληλεπιδράσεις µε άλλα φαρµακευτικά προϊόντα και άλλες µορφές αλληλεπίδρασης**

Υπάρχει ένας αριθµός από γνωστές αλληλεπιδράσεις µεταξύ µη εκλεκτικών αναστολέων της ΜΑΟ

και άλλων φαρµακευτικών προϊόντων.

Η ρασαγιλίνη δεν πρέπει να χορηγείται µαζί µε άλλους αναστολείς της ΜΑΟ (συµπεριλαµβανοµένων των φαρµακευτικών και φυτικών προϊόντων που δεν χρήζουν συνταγή π.χ. St.John’s Wort) καθώς

µπορεί να υπάρχει ο κίνδυνος µη εκλεκτικής αναστολής της ΜΑΟ, η οποία µπορεί να οδηγήσει σε κρίσεις υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σοβαρές ανεπιθύµητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά την συγχορήγηση πεθιδίνης µε αναστολείς ΜΑΟ συµπεριλαµβανοµένων άλλων εκλεκτικτικών αναστολέων ΜΑΟ-Β. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ρασαγιλίνης µε πεθιδίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Με τους αναστολείς της ΜΑΟ έχουν υπάρξει αναφορές φαρµακευτικών αλληλεπιδράσεων µε την συγχορήγηση συµπαθοµιµητικών φάρµακων. Για το λόγο αυτό λαµβάνοντας υπ’όψη την ανασταλτική δράση της ρασαγιλίνης προς την ΜΑΟ ταυτόχρονη χορήγηση της ρασαγιλίνης µε τα συµπαθοµιµητικά όπως αυτά που βρίσκονται στα ρινικά και στα από το στόµα αποσυµφορητικά ή στα φαρµακευτικά προϊόντα κατά του κοινού κρυολογήµατος, που περιέχουν εφεδρίνη ή ψευδοεφεδρίνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχουν υπάρξει αναφορές φαρµακευτικών αλληλεπιδράσεων κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της δεξτροµεθορφάνης µε µη εκλεκτικούς αναστολείς ΜΑΟ. Για το λόγο αυτό, λαµβάνοντας υπ’όψη την ανασταλτική δράση της ρασαγιλίνης προς την ΜΑΟ η ταυτόχρονη χορήγηση της ρασαγιλίνης µε την δεξτροµεθορφάνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ρασαγιλίνης µε την φλουοξετίνη ή φλουβοξαµίνη θα πρέπει να αποφεύγεται. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Για την ταυτόχρονη χρήση της ρασαγιλίνης µε SSRIs/SNRIs σε κλινικές µελέτες βλέπε παράγραφο 4.8.

Σοβαρές ανεπιθύµητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά την συγχορήγηση µε SSRIs, SNRIs,, τρικυκλικά, τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά και αναστολείς ΜΑΟ. Για το λόγο αυτό, λαµβάνοντας υπ’όψη την ανασταλτική δράση της ρασαγιλίνης προς την ΜΑΟ, τα αντικαταθλιπτικά θα πρέπει να χορηγούνται µε προσοχή.

Στους ασθενείς µε νόσο Parkinson οι οποίοι λαµβάνουν µακροχρόνια θεραπεία µε λεβοντόπα ως συµπληρωµατική θεραπεία δεν υπήρξαν κλινικά σηµαντικές επιδράσεις της θεραπείας µε λεβοντόπα στην κάθαρση της ρασαγιλίνης.

Μελέτες µεταβολισµού *in vitro* έδειξαν ότι το κυτόχρωµα P450 1Α2 (CYP1A2) είναι το κυρίως υπεύθυνο ένζυµο για τον µεταβολισµό της ρασαγιλίνης. Συγχορήγηση της ρασαγιλίνης µε σιπροφλοξασίνη (ένας αναστολέας του CYP1A2) αύξησε το AUC της ρασαγιλίνης κατά 83%. Συγχορήγηση της ρασαγιλίνης µε θεοφυλίνη (ένα υπόστρωµα του CYP1A2) δεν επηρέασε την φαρµακοκινητική κανενός από τα δύο προϊόντα. Κατά συνέπεια, ισχυροί αναστολείς CYP1A2

µπορούν να αλλάξουν τα επίπεδα ρασαγιλίνης στο πλάσµα και θα πρέπει να χορηγούνται µε προσοχή.

Υπάρχει κίνδυνος να µειωθούν τα επίπεδα της ρασαγιλίνης στο πλάσµα ασθενών που καπνίζουν,

λόγω ενεργοποίησης του ενζύµου CYP1A2.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η ρασαγιλίνη σε συγκέντρωση 1µg/ml (ισοδύναµο µε επίπεδο που είναι

160 φορές η µέση τιµή Cmax ~ 5.9-8.5 ng/ml σε ασθενείς µε νόσο Parkinson µετά από 1mg πολλαπλής δόσης ρασαγιλίνης), δεν ανέστειλε τα ισοένζυµα του κυτοχρώµατος Ρ450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 και CYP4A. Τα αποτελέσµατα αυτά δείχνουν ότι οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις της ρασαγιλίνης είναι απίθανο να προκαλέσουν οποιεσδήποτε κλινικά σηµαντικές παρεµβολές στο υπόστρωµα αυτών των ενζύµων.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ρασαγιλίνης µε εντακαπόνη αύξησε την κάθαρση της ρασαγιλίνης κατά

28%.

*Αλληλεπίδραση τυραµίνης/ρασαγιλίνης:*Αποτελέσµατα από πέντε µελέτες πρόκλησης µε τυραµίνη

(σε εθελοντές και ασθενείς µε PD), µαζί µε αποτελέσµατα της παρακολούθησης της πίεσης αίµατος στο σπίτι µετά τα γεύµατα (σε 464 ασθενείς υπό θεραπεία µε 0.5 ή 1mg/ηµέρα ρασαγιλίνης ή εικονικό φάρµακο ως συµπληρωµατική θεραπεία σε λεβοντόπα για έξι µήνες χωρίς περιορισµό στην τυραµίνη), και δεδοµένου ότι δεν υπήρξαν αναφορές αλληλεπίδρασης τυραµίνης/ρασαγιλίνης σε κλινικές µελέτες που διενεργήθηκαν χωρίς περιορισµό στην τυραµίνη, δείχνουν ότι η ρασαγιλίνη

µπορεί να χρησιµοποιηθεί µε ασφάλεια χωρίς περιορισµό τυραµίνης στην διατροφή.

**4.6 Γονιµότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Για την ρασαγιλίνη δε υπάρχουν διαθέσιµα δεδοµένα σχετικά µε την έκθεση εγκύων στην ρασαγιλίνη. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άµεσες ή έµµεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση µε την εγκυµοσύνη, εµβρυϊκή ανάπτυξη, τοκετό ή µεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Χρειάζεται προσοχή όταν συνταγογραφείται σε έγκυες γυναίκες.

Γαλουχία

Πειραµατικά δεδοµένα έδειξαν ότι η ρασαγιλίνη αναστέλλει την έκκριση προλακτίνης, και έτσι

µπορεί να αναστείλει την γαλουχία.

∆εν είναι γνωστό εάν η ρασαγιλίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Χρειάζεται προσοχή όταν χορηγείται ρασαγιλίνη σε µητέρες που θηλάζουν.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισµού µηχανημάτων**

∆εν έχουν πραγµατοποιηθεί µελέτες για τις επιδράσεις στην οδήγηση και τον χειρισµό µηχανηµάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά µε τον χειρισµό επικίνδυνων µηχανηµάτων, συµπεριλαµβανοµένων αυτοκινήτων, µοτοσικλετών κλπ, µέχρις ότου είναι βάσιµα σίγουροι ότι το Ranzal δεν τους επηρεάζει δυσµενώς.

**4.8 Ανεπιθύµητες ενέργειες**

Στο κλινικό πρόγραµµα της ρασαγιλίνης ένα σύνολο 1361 ασθενών έλαβαν θεραπεία µε ρασαγιλίνη για 3076.4έτη ασθενών. Στις διπλά τυφλές, ελεγχόµενες µε εικονικό φάρµακο µελέτες, 529 ασθενείς έλαβαν θεραπεία µε 1mg/ηµέρα ρασαγιλίνης για 212 έτη ασθενών και 539 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρµακο για 213 έτη ασθενών.

*Μονοθεραπεία*

Η παρακάτω λίστα περιλαµβάνει ανεπιθύµητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν µε µεγαλύτερη συχνότητα σε µελέτες ελεγχόµενες µε εικονικό φάρµακο σε ασθενείς που ελάµβαναν 1mg/ηµέρα ρασαγιλίνη (οµάδα ρασαγιλίνης n=149, οµάδα εικονικού φαρµάκου n=151).

Ανεπιθύµητες ενέργειες µε τουλάχιστον 2% διαφορά πάνω από το εικονικό φάρµακο αναγράφονται

µε *πλάγιους* χαρακτήρες*.*

Στις παρενθέσεις είναι οι συχνότητες των ανεπιθύµητων ενεργειών (% ασθενών) σε ρασαγιλίνη (vs.)

έναντι εικονικού φάρµακου αντίστοιχα.

Οι Ανεπιθύµητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα µε την συχνότητα εµφάνισης χρησιµοποιώντας τις ακόλουθες µετατροπές: πολύ συχνές (≥1/10) συχνές, (≥1/100 µε <1/10), όχι συχνές (≥1/1000 µε

<1/100), σπάνιες (≥1/10000 µε <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000).

|  |
| --- |
| **Λοιµώξεις και µολύνσεις**  Συχνές: γρίπη (4,7% vs 0,7%) |
| **Καλοήθεις, κακοήθεις και µη προσδιορισµένες νεοπλασίες (συµπεριλαµβανοµένων των κυστών και των πολυπόδων)**  Συχνές: καρκίνωµα του δέρµατος (1,3% vs 0,7%) |
| **∆ιαταραχές του αίµατος και του λεµφικού ιστού**  Συχνές: λευκοπενία (1,3% vs 0%) |
| **∆ιαταραχές του ανοσοποιητικού συστήµατος** |

|  |  |
| --- | --- |
| Συχνές: αλλεργία (1,3% vs 0,7%) |  |
| **∆ιαταραχές του µεταβολισµού και της θρέψης** |
| Όχι συχνές: μειωμένη όρεξη (0,7% vs 0%) |
| **Ψυχιατρικές διαταραχές** |
| Συχνές: κατάθλιψη (5,4% vs 2%), ψευδαισθήσεις (1,3% vs 0,7%) |
| **∆ιαραταραχές του νευρικού συστήµατος**  Πολύ συχνές: Πονοκέφαλος (14,1% vs. 11,9%)  Όχι συχνές: αγγειακό εγκεφαλικό (0,7% vs. 0%) |
| **Οφθαλµικές διαταραχές** |
| Συχνές: επιπεφυκίτιδα (2,7% vs 0,7%) |  |
| **∆ιαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου** |
| Συχνές: ίλιγγος (2,7% vs 1,3%) |
| **Καρδιακές διαταραχές**  Συχνές: στηθάγχη (1.3% vs 0%)  Όχι συχνές: έµφραγµα του µυοκαρδίου (0.7% vs. 0%) |
| **∆ιαταραχές του αναπνευστικού συστήµατος, του θώρακα και του µεσοθωρακίου**  Συχνές: ρινίτιδα (3,4% vs 0,7%) |
| **Γαστρεντερικές διαταραχές**  Συχνές: µετεωρισµός (1,3% vs 0%) |
| **∆ιαταραχές του δέρµατος και του υποδορίου ιστού**  Συχνές: δερµατίτιδα (2,0% vs. 0%)  Όχι συχνές: φυσσαλιδοφλυκταινώδες εξάνθηµα (0,7% vs. 0%) |
| **∆ιαταραχές του µυοσκελετικού συστήµατος και του συνδετικού ιστού**  Συχνές: µυοσκελετικός πόνος (6,7% vs. 2,6%), πόνος στον αυχένα (2,7% vs. 0%), αρθρίτιδα (1,3% vs. 0,7%) |
| **∆ιαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού**  Συχνές: επιτακτική ούρηση (1,3% vs. 0,7%) |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις ανάλογα µε την οδό χορήγησης**  Συχνές: Πυρετός (2,7% vs. 1,3%), αδιαθεσία (2% vs 0%) |

*Συµπληρωµατική Αγωγή*

Η παρακάτω λίστα περιλαµβάνει ανεπιθύµητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν µε µεγαλύτερη συχνότητα σε µελέτες ελεγχόµενες µε εικονικό φάρµακο σε ασθενείς που ελάµβαναν 1mg/ml ρασαγιλίνη (οµάδα ρασαγιλίνης n=380, οµάδα εικονικού φαρµάκου n=388). Στις παρενθέσεις είναι το ποσοστό (% ασθενών) στην ρασαγιλίνη (vs.)έναντι του εικονικού φαρµάκου, αντίστοιχα.

Ανεπιθύµητες ενέργειες µε τουλάχιστον 2% διαφορά πάνω από το εικονικό φάρµακο αναγράφονται

µε πλάγιους χαρακτήρες*.*

Οι ανεπιθύµητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύµφωνα µε την συχνότητα εµφάνισης χρησιµοποιώντας τις παρακάτω µετατροπές: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100, <1/10), όχι συχνές (≥1/1000, <1/100), σπάνιες (≥1/10000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000). συµπεριλαµβανοµένων και των µεµονωµένων αναφορών.

|  |
| --- |
| **Καλοήθεις, κακοήθεις και µη προσδιορισµένες νεοπλασίες**  Όχι συχνές: δερματικό μελάνωμα (0,5% vs 0,3%) |
| **∆ιαταραχές του µεταβολισµού και της θρέψης**  Συχνές: μειωμένη όρεξη (2,4% vs 0,8%) |
| **Ψυχιατρικές διαταραχές**  Συχνές: ψευδαισθήσεις (2,9% vs 2,1%), μη φυσιολογικά όνειρα (2,1% vs 0,8%),  Όχι συχνές: σύγχυση (0,8% vs 0,5%), |
| **∆ιαραταραχές του νευρικού συστήµατος**  Πολύ συχνές: δυσκινησία (10,5% vs. 6,2%)  Συχνές: δυστονία (2,4% vs. 0,8%), σύνδροµο καρπιαίου σωλήνα (1,3% vs 0%), διαταραχές της ισσοροπίας (1,6% vs 0,3%) |

|  |
| --- |
| Όχι συχνές: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (0,5% vs 0,3%) |
| **Καρδιακές διαταραχές**  Όχι συχνές: στηθάγχη (0.5% vs. 0%) |
| **Αγγειακές διαταραχές**  Συχνές: Ορθοστατική υπόταση (3,9% vs. 0,8%) |
| **Γαστρεντερικές διαταραχές**  Συχνές: κοιλιακός πόνος (4,2% vs 1,3%), δυσκοιλιότητα (4,2% vs 2,1%), ναυτία και έµετος (8,4% vs 6,2%), ξηροστοµία (3,4% vs 1,8%) |
| **∆ιαταραχές του δέρµατος και του υποδορίου ιστού**  Συχνές: εξάνθηµα (1,1% vs. 0,3%) |
| **∆ιαταραχές του µυοσκελετικού συστήµατος και του συνδετικού ιστού**  Συχνές: αρθραλγία (2,4% vs. 2,1%), πόνος στον αυχένα (1,3% vs. 0,5%) |
| **Έρευνες**  Συχνές: απώλεια βάρους (4,5% vs. 1,5%) |
| **Τραυµατισµός, δηλητηρίαση και διαδικαστικές επιπλοκές**  Συχνές: πτώση (4,7% vs. 3,4%) |

Η νόσος του Parkinson σχετίζεται µε συµπτώµατα ψευδαισθήσεων και σύγχυσης. Στην εµπειρία από την κυκλοφορία του φαρµάκου στην αγορά αυτά τα συµπτώµατα επίσης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς µε νόσο Parkinson που έλαβαν θεραπεία µε ρασαγιλίνη.

Σοβαρές ανεπιθύµητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά την συγχορήγηση µε SSRIs, SNRIs, τρικυκλικά, τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά και αναστολείς ΜΑΟ. Στην µετεγκριτική περίοδο, περιπτώσεις σεροτονινεργικού συνδρόµου που συνδέθηκαν µε διέγερση, σύγχυση, δυσκαµψία, πυρεξία και µυόκλονο έχουν αναφερθεί από ασθενείς που θεραπεύτηκαν µε αντικαταθλιπτικά/SNRIs σε συγχορήγηση µε ρασαγιλίνη.

Στις κλινικές µελέτες της ρασαγιλίνης δεν ήταν επιτρεπτή η ταυτόχρονη χορήγηση της ρασαγιλίνης

µε την φλουοξετίνη ή φλουβοξαµίνη αλλά τα παρακάτω αντικαταθλιπτικά και δόσεις επετράπησαν στις µελέτες µε ρασαγιλίνη: αµιτριπτιλίνη ≤ 50 mg/ηµερησίως, τραζοδόνη ≤ 100 mg/ ηµερησίως, σιταλοπράµη ≤ 20 mg/ ηµερησίως, σερτραλίνη ≤ 100 ηµερησίως και παροξετίνη ≤ 30 mg/ ηµερησίως. Στο κλινικό πρόγραµµα της ρασαγιλίνης στο οποίο συµµετείχαν 115 ασθενείς σε συγχορήγηση ρασαγιλίνης µε τρικυκλικά και 141 ασθενείς σε συγχορήγηση ρασαγιλίνης και SSRIs/SNRIs, δεν υπήρξαν περιστατικά σεροτονινεργικού συνδρόµου .

Στην µετεγκριτική περίοδο περιστατικά υψηλής αρτηριακής πίεσης, συµπεριλαµβανοµένων σπανίων αναφορών υπερτασικής κρίσης η οποία συνδέθηκε µε λήψη άγνωστης ποσότητας τροφών πλούσιων σε τυραµίνη, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαµβάνουν ρασαγιλίνη.

Με τους αναστολείς ΜΑΟ υπάρχουν αναφορές φαρµακευτικών αλληλεπιδράσεων κατά την συγχορήγηση συµπαθητικοµιµητικών φαρµακευτικών προϊόντων.

Στην µετεγκριτική περίοδο υπήρξε ένα περιστατικό υψηλής αρτηριακής πίεσης σε ασθενή που έκανε χρήση του οφθαλμικού αγγειοσυστολέα υδροχλωρική τετραϋδροζολίνη ενώ λάμβανε ρασαγιλίνη.

∆ιαταραχές ελέγχου των παρορµήσεων

Παθολογική χαρτοπαιξία, αυξηµένη γενετήσια ορµή, υπερσεξουαλικότητα, καταναγκαστικές αγορές ή ξόδεµα χρηµάτων, επεισόδια υπερφαγίας ή καταναγκαστική λήψη τροφής µπορούν να συµβούν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία µε αγωνιστές της ντοπαµίνης και / ή άλλη ντοπαµινεργική θεραπεία. Ένα παρόµοιο µοτίβο διαταραχών ελέγχου των παρορµήσεων έχει αναφερθεί µετά την κυκλοφορία του ρασαγιλίνης, η οποία περιελάµβανε, επίσης, καταναγκασµούς, ιδεοληψίες και παρορµητική συµπεριφορά (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Συμπτώματα

Τα συµπώµατα που καταγράφηκαν σε υπερδοσολογία µε ρασαγιλίνη σε δοσολογίες που κυµαίνονται από 3mg έως 100mg συµπεριλαµβανονται στα εξής: δύσπνοια, υποµανία, υπερτασική κρίση και σεροτονινεργικό σύνδροµο.

Η υπερδοσολογία µπορεί να συνδέεται µε σηµαντική αναστολή των ΜΑΟ-Α και ΜΑΟ-Β. Σε µια µελέτη µε εφάπαξ δόση, υγιείς εθελοντές έλαβαν 20mg/ηµέρα και σε µια µελέτη δέκα ηµερών υγιείς εθελοντές έλαβαν 10mg/ηµέρα. Οι ανεπιθύµητες ενέργειες ήταν ήπιες ή µέτριες και δεν συσχετίζονταν µε την θεραπεία της ρασαγιλίνης. Σε µια µελέτη σταδιακής κλιµάκωσης της δόσης, όπου ασθενείς που βρίσκονταν σε χρόνια θεραπεία µε λεβοντόπα έλαβαν θεραπεία 10mg/ηµέρα ρασαγιλίνης, υπήρξαν αναφορές σχετικά µε καρδιαγγειακές ανεπιθύµητες ενέργειες (συµπεριλαµβανοµένης της υπέρτασης και της ορθοστατικής υπότασης) οι οποίες υποχώρησαν όταν διεκόπη η θεραπεία. Αυτά τα συµπτώµατα έχουν κοινά γνωρίσµατα µε αυτά που παρατηρήθηκαν µε µη εκλεκτικούς αναστολείς ΜΑΟ.

Αντιμετώπιση

∆εν υπάρχει συγκεκριµένο αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να εφαρµοστεί η κατάλληλη συµπτωµατική και υποστηρικτική θεραπεία.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ Ι∆ΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρµακοδυναµικές ιδιότητες**

Φαρµακοθεραπευτική οµάδα: Αντιπαρκινσονικά φάρµακα, αναστολείς της µονοαµινοξειδάσης-Β Κώδικας ATC: Ν04BD02

Μηχανισµός δράσης

Η ρασαγιλίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας δραστικός, µη αναστρέψιµος εκλεκτικός αναστολέας ΜΑΟ-Β, η οποία µπορεί να προκαλέσει µια αύξηση των επιπέδων ντοπαµίνης στον εξωκυτταρικό χώρο στους αύλακες. Τα αυξηµένα επίπεδα της ντοπαµίνης και η συνεπαγόµενη αύξηση της ντοπαµινεργικής δράσης είναι πιθανό να µεσολαβούν στις ευεργετικές επιδράσεις της ρασαγιλίνης όπως έχουν παρατηρηθεί σε µοντέλα δυσλειτουργίας της ντοπαµινεργικής κινητικότητας.

Το 1-αµινοινδάνιο είναι ένας ενεργός, κύριος µεταβολίτης , και δεν είναι αναστολέας του ΜΑΟ-Β.

Κλινικές Μελέτες

Η αποτελεσµατικότητα της ρασαγιλίνης τεκµηρθηκε σε τρεις µελέτες: ως µονοθεραπεία στη µελέτη Ι και ως συµπληρωµατική θεραπεία για τα λεβοντόπα στις µελέτες ΙΙ και ΙΙΙ.

*Μονοθεραπεία*

Στην µελέτη Ι, 404 ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία να λάβουν εικονικό φάρµακο (138 ασθενείς), ρασαγιλίνη 1mg/ηµέρα (134 ασθενείς) ή ρασαγιλίνη 2mg/ηµέρα (132 ασθενείς) και η θεραπεία διήρκησε 26 εβδοµάδες, δεν υπήρχε συγκριτικό φάρµακο.

Σε αυτήν την µελέτη, η κύρια παράµετρος αποτελεσµατικότητας ήταν η αλλαγή από την αρχή της θεραπείας στην συνολική βαθµολογία της Ενιαίας Βαθµολογικής Κατάταξης της Νόσου του Parkinson (UPDRS, µέρη I-III). Η διαφορά µεταξύ της µέσης αλλαγής από την αρχή της θεραπείας µέχρι την εβδοµάδα 26/τέλος θεραπείας (LOCF, Last Observation Carried Forward) ήταν στατιστικά σηµαντική (UPDRS, µέρη I-III: για την ρασαγιλίνη 1mg συγκριτικά µε το εικονικό -4,2, 95% CI [-5.7, -2.7], p<0,0001, και για την ρασαγιλίνη 2mg συγκριτικά µε το εικονικό-3.6, 95% CI [-5.0, -2.1]; p<0.0001 UPDRS Motor, µέρος ΙΙ για την ρασαγιλίνη 1mg συγκριτικά µε το εικονικό φάρµακο –2.7, 95% Cl [-3.87, -1.55], p<0.0001, για την ρασαγιλίνη 2mg συγκριτικά µε το εικονικό φάρµακο –1.68, 95% Cl [-2.85, -0.51], p=0.0050). Η επίδραση ήταν εµφανής, αν και το µέγεθός της ήταν µέτριο σε αυτόν το πληθυσµό ασθενών µε ήπιας µορφής ασθένεια. Υπήρξε µια σηµαντική και ωφέλιµη επίδραση στην ποιότητα ζωής (όπως αξιολογήθηκε µε την κλίµακα PD-QUALIF).

*Συµπληρωµατική θεραπεία*

Στην µελέτη ΙΙ οι ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία για να λάβουν εικονικό φάρµακο (229 ασθενείς), ή ρασαγιλίνη 1mg/ηµέρα (231 ασθενείς) ή αναστολέα κατεχολο—O--µεθυλ-τρανσφεράσης (COMT), εντακαπόνη, 200mg που λήφθηκαν µε προγραµµατισµένες δόσεις λεβοντόπα (LD)/αναστολέα αποκαρβοξυλάσης(227 ασθενείς), και τους δόθηκε θεραπεία για 18 εβδοµάδες.

Στην µελέτη ΙΙΙ οι ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία για να λάβουν εικονικό φάρµακο (159 ασθενείς), ρασαγιλίνη 0,5mg/ηµέρα (154 ασθενείς) ή ρασαγιλίνη 1mg/ηµέρα (149 ασθενείς), και έλαβαν θεραπεία για 26 εβδοµάδες. Και στις δύο µελέτες η βασική µέτρηση της αποτελεσµατικότητας ήταν η αλλαγή από την έναρξη της θεραπείας µέχρι το τέλος της θεραπείας του µέσου αριθµού των ωρών που δαπανήθηκαν στην κατάσταση «OFF» κατά την διάρκεια της ηµέρας (το οποίο καθορίστηκε από τα 24ωρα ηµερολόγια που συµπληρώνονταν για 3 ηµέρες πριν από τις επισκέψεις αξιολόγησης).

Στην µελέτη ΙΙ, η µέση διαφορά του αριθµού των ωρών που καταναλώθηκαν στην κατάσταση «OFF» σε σύγκριση µε το εικονικό ήταν –0,78 ώρες, 95% CI[-1.18, -0.39], p=0.0001. Η µέση συνολική µείωση στον ηµερήσιο «OFF» χρόνο ήταν παρόµοια στην οµάδα της εντακαπόνης (-0.80h, 95% CI [-1.20, -0.41], p<0.0001) µε αυτή που παρατηρήθηκε στην οµάδα της ρασαγιλίνης 1mg. Στην µελέτη ΙΙΙ η µέση διαφορά σε σύγκριση µε το εικονικό ήταν -0.94h, 95% CI [-1.36, -0.51], p<0.0001. Υπήρξε επίσης µια στατιστικά σηµαντική βελτίωση, σε σχέση µε το εικονικό, στην οµάδα της ρασαγιλίνης 0,5mg , αλλά το µέγεθος της βελτίωσης ήταν χαµηλότερο. Η σταθερότητα των αποτελεσµάτων για το κύριο τελικό σηµείο της αποτελεσµατικότητας επιβεβαιώθηκε µε µια σειρά από επιπλέον στατιστικά µοντέλα και αποδείχθηκε σε τρεις οµάδες (ΙΤΤ ασθενών, ανά πρωτόκολλο και αυτών που ολοκλήρωσαν).

Οι δευτερεύουσες µετρήσεις της αποτελεσµατικότητας συµπεριλάµβαναν συνολικές αξιολογήσεις βελτίωσης από τον αξιολογητή, βαθµολογία υποκλίµακας ∆ραστηριοτήτων της Καθηµερινής Ζωής (ADL) όταν ήταν «OFF» και UPDRS motor όταν ήταν «ΟΝ». Η Ρασαγιλίνη στατιστικά έδωσε σηµαντική βελτίωση σε σύγκριση µε το εικονικό φάρµακο.

**5.2 Φαρµακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Η ρασαγιλίνη απορροφάται ταχέως, επιτυγχάνοντας ανώτατη συγκέντρωση στο πλάσµα (Cmax) σε περίπου 0.5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιµότητα µιας δόσης ρασαγιλίνης είναι περίπου 36%. Το φαγητό δεν επηρεάζει το Τmax της ρασαγιλίνης αν και η Cmax και η έκθεση (AUC) µειώνονται για περίπου 60% και 20% αντίστοιχα, όταν το φάρµακο λαµβάνεται µε γεύµα πλούσιο σε λιπαρά. Επειδή η AUC δεν επηρεάζεται ουσιαστικά, η ρασαγιλίνη µπορεί να χορηγηθεί µε ή χωρίς τροφή.

Κατανοµή

Ο µέσος όγκος κατανοµής µετά από µια ενδοφλέβια δόση ρασαγιλίνης είναι 243 L. Η δέσµευση µε τις πρωτεΐνες πλάσµατος µετά από του στόµατος χορήγηση ρασαγιλίνης σεσηµασµένης µε ενεργό άνθρακα (14C) είναι περίπου 60% µε 70%.

Μεταβολισµός

Η Ρασαγιλίνη υπόκειται σε σχεδόν πλήρη µετατροπή στο συκώτι πριν την αποβολή. Ο µεταβολισµός της ρασαγιλίνης γίνεται µέσω δυο κύριων οδών: : της N-απαλκυλίωσης και/ή υδροξυλίωσης για να προκύψει: 1-αµινοινδάνιο, 3-υδροξυ-N-προπαργυλ-1 αµινοινδάνιο και 3-υδροξυ-1-αµινοινδάνιο. Πειράµατα *in vitro* δείχνουν ότι και οι δύο οδοί µεταβολισµού της ρασαγιλίνης εξαρτώνται από το σύστηµα κυτοχρώµατος P450, µε το CYP1A2 να είναι το κύριο ισο- ένζυµο που εµπλέκεται στον µεταβολισµό της ρασαγιλίνης. Σύζευξη της ρασαγιλίνης και των µεταβολιτών της έδειξε επίσης ότι είναι ή κύρια οδός απέκκρισης που παράγει γλυκουρονίδια**.**

Απέκκριση

Μετά από χορήγηση από το στόµα ρασαγιλίνης σεσηµασµένης µε 14C, απέκκριση πραγµατοποιήθηκε πρωτίστως µέσω των ούρων (62.6%) και δευτερευόντως µέσω των κοπράνων (21.-8%), µε ολοκληρωτική ανάκαµψη της τάξεως του 84.4% της δόσης σε µια περίοδο 38 ηµερών. Κάτω από 1% της ρασαγιλίνης απεκκρίνεται ως αναλλοίωτο προϊόν στα ούρα.

Γραµµικότητα/µη γραµµικότητα

H φαρµακοκινητική της ρασαγιλίνης είναι γραµµική µε τη δόση µεταξύ 0.5-2 mg. Ο τελικός χρόνος ηµίσειας ζωής είναι 0.6-2 ώρες.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

*Ασθενείς µε ηπατική ανεπάρκεια*

Στους ασθενείς µε ήπια ηπατική ανεπάρκεια, το AUC και η Cmax αυξήθηκαν κατά 80% και 38% αντίστοιχα. Στους ασθενείς µε µέτρια ηπατική ανεπάρκεια, to AUC και η Cmax αυξήθηκαν κατά 568% και 83% αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Ασθενείς µε νεφρική ανεπάρκεια*

Τα χαρακτηριστικά της φαρµακοκινητικής της ρασαγιλίνης στους ασθενείς µε ήπια (CLcr 50-80 mL/min) και µέτρια (CLcr 30-49 mL/min) νεφρική ανεπάρκεια ήταν παρόµοια µε εκείνα των υγιών περιστατικών.

**5.3 Προκλινικά δεδοµένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά δεδοµένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο µε βάση τις συµβατικές µελέτες φαρµακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαµβανόµενων δόσεων, και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Η ρασαγιλίνη δεν παρουσίασε δυναµικό γεννητικής τοξικότητας *in vivo* και σε αρκετά *in vitro*συστήµατα όπου χρησιµοποιήθηκαν βακτήρια ή υπατοκύτταρα. Παρουσία ενεργοποιηµένων µεταβολιτών , η ρασαγιλίνη προκάλεσε µια αύξηση των χρωµοσωµικών ανωµαλιών σε συγκεντρώσεις µε έντονη κυτταροτοξικότητα , συγκεντρώσεις οι οποίες είναι ανέφικτες σε συνθήκες κλινικής χρήσης.

Η ρασαγιλίνη δεν ήταν καρκινογενής στους αρουραίους, κατά την συστηµατική έκθεσή τους, σε 84-339 φορές την αναµενόµενη συγκέντρωση πλάσµατος σε ανθρώπους, µε δόση 1mg/ηµέρα.. Σε ποντίκια, παρατηρήθηκαν αυξηµένες περιπτώσεις συνδυασµένου βρογχιολιδικού/κυψελιδικού αδενώµατος και/ή καρκινώµατος σε συστηµατική έκθεση τους σε 144-213 φορές τις αναµενόµενες συγκεντρώσεις πλάσµατος στους ανθρώπους µε δόση 1mg/ηµέρα.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Cellulose, Microcrystalline (E460)

Starch, Pregelatinised (maize)

Silica, Colloidal Anhydrous

Malic acid (E296)

Stearic acid 50 (E570)

**6.2 Ασυµβατότητες**

∆εν εφαρµόζεται.

**6.3 ∆ιάρκεια ζωής**

2 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να µην αποθηκεύεται σε θερµοκρασία άνω των 30ºC.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Aluminium-OPA/Alu/PVC blister συσκευασίες των 7, 10, 28, 30, 100, 112 δισκίων.

Μπορεί να µη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισµός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ Α∆ΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**ΦΑΡΜΑΝΕΛ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.**

Λ.Μαραθώνος 106, 153 44 Γέρακας Αττικής, Ελλάδα

Τηλ.: 210.60 48 560

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) Α∆ΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ Α∆ΕΙΑΣ**

Ηµεροµηνία πρώτης έγκρισης:

Ηµεροµηνία τελευταίας ανανέωσης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**