

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sagilia 1 mg δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg ρασαγιλίνη (ως τρυγική ρασαγιλίνη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, επίπεδα, με λοξά κομμένες γωνίες δισκία (6,5 mm).

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sagilia ενδείκνυται σε ενήλικες για την θεραπεία της ιδιοπαθούς νόσου του Parkinson ως μονοθεραπεία (χωρίς λεβοντόπα) ή ως συμπληρωματική θεραπεία (με λεβοντόπα) σε ασθενείς με διακυμάνσεις στο τέλος της δόσης.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση ρασαγιλίνης είναι 1mg (ένα δισκίο Sagilia) μια φορά την ημέρα, για να ληφθεί με ή χωρίς λεβοντόπα.

##### *Ηλικιωμένοι:*

Δεν χρειάζεται καμία αλλαγή στην δόση σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρασαγιλίνης σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ρασαγιλίνης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της νόσου του Parkinson.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία:*

Η ρασαγιλίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3). Η χρήση της ρασαγιλίνης θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Χρειάζεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με ρασαγιλίνη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Στην περίπτωση ασθενών των οποίων η ηπατική δυσλειτουργία εξελίσσεται από ήπια σε μέτρια, η ρασαγιλίνη θα πρέπει να διακόπτεται (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία:*

Δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

##### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.  
Το Sagilia μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορηγούμενη θεραπεία με άλλους αναστολείς (ΜΑΟ) μονοαμινοξειδάσης (συμπεριλαμβανομένων των φαρμακευτικών και φυσικών 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.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ταυτόχρονη χρήση της ρασαγιλίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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 διακοπή της ρασαγιλίνης μέχρι την έναρξη της θεραπείας με φλουοξετίνη ή φλουβοξαμίνη.

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της ρασαγιλίνης με δεξτρομεθορφάνη ή συμπαθομιμητικά όπως αυτά που βρίσκονται στα ρινικά και στα από στόματος αποσυμφορητικά ή στα φαρμακευτικά προϊόντα κατά του κοινού κρυολογήματος, που περιέχουν εφεδρίνη ή ψευδοεφεδρίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Ταυτόχρονη χρήση της ρασαγιλίνης με λεβοντόπα

Καθώς η ρασαγιλίνη ενισχύει τις επιδράσεις της λεβοντόπας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της λεβοντόπας μπορεί να αυξηθούν και η προϋπάρχουσα δυσκινησία να επιδεινωθεί. Η μείωση της δόσης της λεβοντόπας μπορεί να βελτιώσει αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια.

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

#### Ντοπαμινεργικές δράσεις

##### *Επεισόδια υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (EDS) και αιφνίδιας έναρξης ύπνου (SOS)*

Η ρασαγιλίνη μπορεί να προκαλέσει νωθρότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας, υπνηλία και, περιστασιακά, ιδίως εάν χρησιμοποιείται με άλλα ντοπαμινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα – αιφνίδιο ύπνο κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται γι' αυτό και πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί ενώ οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ρασαγιλίνη. Οι ασθενείς που έχουν παρουσιάσει υπνηλία και/ή ένα επεισόδιο αιφνίδιας έναρξης ύπνου πρέπει να απέχουν από την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.7).

#### Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων (ICDs)

ICDs μπορεί να συμβούν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αγωνιστές της ντοπαμίνης και / ή ντοπαμινεργικές θεραπείες. Παρόμοιες ICDs έχουν επίσης ληφθεί 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 συμπτώματα των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρασαγιλίνη, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων καταναγκασμών, ιδεοληψιών, παθολογικής χαρτοπαξίας, αυξημένης γενετήσιας ορμής, υπερσεξουαλικότητας, παρορμητικής συμπεριφοράς και ψυχαναγκαστικών αγορών ή ζοδέματος χρημάτων.

#### Μελάνωμα

Κατά την διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης, οι περιπτώσεις εμφάνισης μελανώματος προκάλεσαν το σκεπτικό της πιθανής συσχέτισης με την ρασαγιλίνη. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν 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 γιατρό.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Χρειάζεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με ρασαγιλίνη στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η χορήγηση ρασαγιλίνης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να αποφεύγεται. Στην περίπτωση ασθενών των οποίων η ηπατική δυσλειτουργία εξελίσσεται από ήπια σε μέτρια, η ρασαγιλίνη θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 5.2).

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

#### Αναστολείς της MAO

Η ρασαγιλίνη αντενδείκνυται μαζί με άλλους αναστολείς της MAO (συμπεριλαμβανομένων των φαρμακευτικών και φυσικών προϊόντων που δεν χρήζουν συνταγής π.χ. St. John's Wort) καθώς μπορεί να υπάρχει ο κίνδυνος μη εκλεκτικής αναστολής της MAO, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε κρίσεις υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Πεθιδίνη

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

#### Συμπαθομιμητικά

Με τους αναστολείς της MAO έχουν υπάρξει αναφορές φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με την συγχορήγηση συμπαθομιμητικών φαρμακευτικών προϊόντων. Για το λόγο αυτό, λαμβάνοντας υπόψη την ανασταλτική δράση της ρασαγιλίνης προς την MAO, 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).

#### Δεξτρομεθορφάνη

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

#### SNRI/SSRI/τρικυκλικά και τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά

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 εκλεκτικούς αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) / εκλεκτικούς αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs) σε κλινικές μελέτες βλέπε παράγραφο 4.8.

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

#### Παράγοντες που επηρεάζουν τη δραστηριότητα του CYP1A2

Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* έδειξαν ότι το κυτόχρωμα P450 1A2 (CYP1A2) είναι το κυρίως υπεύθυνο ένζυμο για τον μεταβολισμό της ρασαγιλίνης.

#### Αναστολείς του CYP1A2

Συγχορήγηση της ρασαγιλίνης με σιπροφλοξασίνη (ένας αναστολέας του CYP1A2) αύξησε το AUC της ρασαγιλίνης κατά 83%. Συγχορήγηση της ρασαγιλίνης με θεοφυλλίνη (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.

#### Επαγωγείς του CYP1A2

Υπάρχει κίνδυνος να μειωθούν τα επίπεδα της ρασαγιλίνης στο πλάσμα ασθενών που καπνίζουν, λόγω ενεργοποίησης του ενζύμου CYP1A2.

#### Άλλα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η ρασαγιλίνη σε συγκέντρωση 1μg/ml (ισοδύναμο με επίπεδο που είναι 160 φορές η μέση τιμή C<sub>max</sub> ~ 5,9-8,5 ng/ml σε ασθενείς με νόσο Parkinson μετά από 1mg πολλαπλής δόσης ρασαγιλίνης), δεν ανέστειλε τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, 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 (βλ. παράγραφο 5.3).

#### Λεβοντόπα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη νόσο Parkinson

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

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 Νόσο του Πάρκινσον), 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

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση ρασαγιλίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της ρασαγιλίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### Θηλασμός

Τα μη κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η ρασαγιλίνη αναστέλλει την έκκριση προλακτίνης, και έτσι μπορεί να αναστείλει την γαλουχία.

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

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της ρασαγιλίνης στη γονιμότητα. Τα μη κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η ρασαγιλίνη δεν έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα.

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

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν υπνηλία/αιφνίδια επεισόδια ύπνου, η ρασαγιλίνη μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με τον χειρισμό επικίνδυνων μηχανημάτων, συμπεριλαμβανομένων μηχανοκίνητων οχημάτων, μέχρις ότου είναι βέβαια σίγουροι ότι η ρασαγιλίνη δεν τους επηρεάζει δυσμενώς.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ρασαγιλίνη και παρουσιάζουν υπνηλία και/ή αιφνίδια επεισόδια ύπνου πρέπει να ενημερώνονται να αποφεύγουν την οδήγηση ή την ενασχόληση με δραστηριότητες όπου η μειωμένη εγρήγορση μπορεί να θέσει τους ίδιους ή άλλους σε κίνδυνο σοβαρού τραυματισμού ή θανάτου (π.χ. χειρισμός μηχανημάτων) μέχρι να αποκτήσουν επαρκή εμπειρία με τη ρασαγιλίνη και άλλα ντοπαμινεργικά φάρμακα για να κρίνουν εάν επηρεάζει αρνητικά την διανοητική ή/και κινητική απόδοσή τους ή όχι.

Εάν εμφανιστεί αυξημένη υπνηλία ή νέα επεισόδια ύπνου κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής (π.χ. ενώ ο ασθενής βλέπει τηλεόραση, επιβαίνει σε όχημα κ.λπ.) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να συμμετέχουν σε δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν, χειρίζονται μηχανήματα ή εργάζονται σε ύψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας εάν έχουν εμφανίσει προηγουμένως υπνηλία και/ή έχουν αποκοιμηθεί απροειδοποίητα πριν τη χρήση ρασαγιλίνης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με τις πιθανές αθροιστικές επιδράσεις των ηρεμιστικών φαρμακευτικών προϊόντων, των οιοπνευματωδών ή άλλων κατασταλτικών του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. βενζοδιαζεπίνες, αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά) σε συνδυασμό με ρασαγιλίνη, ή όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα της ρασαγιλίνης στο πλάσμα (π.χ. σιπροφλοξασίνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Στις κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νόσο Parkinson οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα ήταν:

πονοκέφαλος, κατάθλιψη, ίλιγγος και γρίπη (γρίπη και ρινίτιδα) στη μονοθεραπεία· δυσκινησία, ορθοστατική υπόταση, πτώση, κοιλιακός πόνος, ναυτία και έμετος, και ξηροστομία σε σύνδεση με τη θεραπεία με λεβοντόπα· μυοσκελετικός πόνος, ως οσφυαλγία και πόνος στον αυχένα, και αρθραλγία και στις δύο αγωγές. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν συσχετίστηκαν με αυξημένο ποσοστό διακοπής του φαρμάκου.

##### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω στους Πίνακες 1 και 2 κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους κανόνες: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

##### *Μονοθεραπεία*

Ο παρακάτω κατάλογος σε μορφή πίνακα περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που ελάμβαναν 1mg/ημέρα ρασαγιλίνη.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Γρίπη		
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (συμπεριλαμβανομένων των κυστών και των πολυπόδων)		Καρκίνωμα του δέρματος		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία		

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αλλεργία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Μειωμένη όρεξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Κατάθλιψη, Ψευδαισθήσεις*		Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πονοκέφαλος		Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Σεροτονινεργικό σύνδρομο*, Επεισόδια υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (EDS) και αιφνίδιας έναρξης ύπνου (SOS)*
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος		
Καρδιακές διαταραχές		Στηθάγχη	Έμφραγμα του μυοκαρδίου	
Αγγειακές διαταραχές				Υπέρταση*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Ρινίτιδα		
Γαστρεντερικές διαταραχές		Μετεωρισμός		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού		Δερματίτιδα	Φυσσαλιδοφυκτ αινώδες εξάνθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικός πόνος, Πόνος στον αυχένα, Αρθρίτιδα		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Επιτακτική σύρση		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πυρετός, Αίσθημα κακουχίας		

\*Βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Συμπληρωματική Αγωγή

Ο παρακάτω κατάλογος σε μορφή πίνακα περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που ελάμβαναν 1mg/ml ρασαγλίνη.

Κατηγορία/οργανικό	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
--------------------	-------------	--------	------------	------------

<b>σύστημα</b>				
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (συμπεριλαμβανομένων των κυστών και των πολυπόδων)</b>			Δερματικό μελάνωμα*	
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		Μειωμένη όρεξη		
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>		Ψευδαισθήσεις*, Μη φυσιολογικά όνειρα	Σύγχυση	Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων*
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Δυσκινησία	Δυστονία, Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, Διαταραχές της ισορροπίας	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Σεροτονινεργικό σύνδρομο*, Επεισόδια υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (EDS) και αιφνίδιας έναρξης ύπνου (SOS)*
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			Στηθάγχη	
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>		Ορθοστατική υπόταση*		Υπέρταση*
<b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b>		Κοιλιακός πόνος, Δυσκοιλιότητα, Ναυτία και έμετος, Ξηροστομία		
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού</b>		Εξάνθημα		
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		Αρθραλγία, Πόνος στον αυχένα		
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		Απώλεια βάρους		
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>		Πτώση		
*Βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών				

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Ορθοστατική υπόταση*

Στις τυφλοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, αναφέρθηκε σοβαρή ορθοστατική υπόταση σε ένα άτομο (0,3%) στο σκέλος ρασαγιλίνης (συμπληρωματικές μελέτες), καμία στο σκέλος εικονικού φαρμάκου. Τα δεδομένα κλινικών μελετών περαιτέρω υποδεικνύουν ότι η ορθοστατική υπόταση εμφανίζεται πιο συχνά στους πρώτους δύο μήνες θεραπείας με ρασαγιλίνη και τείνει να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου.

##### *Υπέρταση*

Η ρασαγιλίνη αναστέλλει επιλεκτικά τη MAO-B και δεν συσχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία στην τυραμίνη στην υποδεικνυόμενη δόση (1 mg/ημέρα). Στις τυφλοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (μονοθεραπεία και συμπληρωματική θεραπεία) σοβαρή υπέρταση δεν αναφέρθηκε σε κανέναν ασθενή στο σκέλος ρασαγιλίνης. Στην μετεγκριτική περίοδο, περιστατικά υψηλής αρτηριακής πίεσης, συμπεριλαμβανομένων σπανίων σοβαρών αναφορών υπερτασικής κρίσης η οποία συνδέθηκε με λήψη άγνωστης ποσότητας τροφών πλούσιων σε τυραμίνη, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ρασαγιλίνη. Στην μετεγκριτική περίοδο, υπήρξε ένα περιστατικό υψηλής αρτηριακής πίεσης σε ασθενή που έκανε χρήση της οφθαλμικής αγγειοσυσταλτικής υδροχλωρικής τετραϋδροζολίνης, όταν λάμβανε ρασαγιλίνη.

#### *Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων*

Αναφέρθηκε μία περίπτωση υπερσεξουαλικότητας στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της μονοθεραπείας. Τα ακόλουθα αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της έκθεσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά με άγνωστη συχνότητα: καταναγκασμοί, ψυχαναγκαστικές αγορές, δερματιλλομανία, σύνδρομο δυσρύθμισης της ντοπαμίνης, διαταραχή ελέγχου των παρορμήσεων, παρορμητική συμπεριφορά, κλεπτομανία, κλοπή, ιδεοληψίες, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, στερεοτυπία, χαρτοπαιξία, παθολογική χαρτοπαιξία, αυξημένη γενετήσια ορμή, υπερσεξουαλικότητα, ψυχοσεξουαλική διαταραχή, σεξουαλικά ανάρμοστη συμπεριφορά. Οι μισές από τις αναφερθείσες περιπτώσεις ICD αξιολογήθηκαν ως σοβαρές. Μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις από τις αναφερθείσες περιπτώσεις δεν είχαν ανακάμψει κατά τον χρόνο αναφοράς τους.

#### *Επεισόδια υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (EDS) και αιφνίδιας έναρξης ύπνου (SOS)*

Υπερβολική ημερήσια υπνηλία (υπερπνία, λήθαργος, καταστολή, επεισόδια ύπνου, υπνηλία, αιφνίδια έναρξη ύπνου) μπορούν να συμβούν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αγωνιστές της ντοπαμίνης και / ή άλλη ντοπαμινεργική θεραπεία. Ένα παρόμοιο μοτίβο διαταραχών υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία της ρασαγιλίνης.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρασαγιλίνη και άλλα ντοπαμινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα, οι οποίοι αποκοιμήθηκαν ενώ ασχολούνταν με δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Αν και πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν υπνηλία ενόσω λάμβαναν ρασαγιλίνη με άλλα ντοπαμινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα, ορισμένοι αντιλήφθηκαν ότι δεν είχαν προειδοποιητικά σημάδια, όπως υπερβολική υπνηλία, και πίστευαν ότι βρίσκονταν σε εγρήγορση αμέσως πριν από το συμβάν. Ορισμένα από αυτά τα συμβάντα έχουν αναφερθεί περισσότερο από 1 έτος μετά την έναρξη της θεραπείας.

#### *Ψευδαισθήσεις*

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

#### *Σεροτονινεργικό σύνδρομο*

Στις κλινικές μελέτες της ρασαγιλίνης δεν επιτρεπόταν η ταυτόχρονη χορήγηση της ρασαγιλίνης με την φλουοξετίνη ή φλουβοξαμίνη αλλά τα παρακάτω αντικαταθλιπτικά και δόσεις επετράπησαν στις μελέτες με ρασαγιλίνη: αμιτριπτιλίνη  $\leq 50$  mg/ημερησίως, τραζοδόνη  $\leq 100$  mg/ ημερησίως, σιταλοπράμη  $\leq 20$  mg/ ημερησίως, σερατραλίνη  $\leq 100$  ημερησίως και παροξετίνη  $\leq 30$  mg/ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.5).

Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, περιπτώσεις δυνητικά απειλητικού για τη ζωή σεροτονινεργικού συνδρόμου που συνδέθηκαν με διέγερση, σύγχυση, ακαμψία, πυρεξία και μυόκλωνο έχουν αναφερθεί από ασθενείς που θεραπεύτηκαν με αντικαταθλιπτικά, μεπεριδίνη, τραμαδόλη, μεθαδόνη ή προποξυφαίνη ταυτόχρονα με ρασαγιλίνη.

#### *Κακόηθες μελάνωμα*

Η επίπτωση του δερματικού μελανώματος στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες ήταν 2/380 (0,5%) στην ομάδα θεραπείας ρασαγιλίνης 1 mg ως συμπληρωματική για τη λεβοντόπα έναντι επίπτωσης 1/388 (0,3%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Πρόσθετες περιπτώσεις κακοήθους μελανώματος αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Αυτές οι περιπτώσεις θεωρήθηκαν σοβαρές σε όλες τις αναφορές.



#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από την χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους – κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 302132040380/337, Φαξ: + 302106549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν σε υπερδοσολογία με ρασαγιλίνη σε δοσολογίες που κυμαίνονται από 3mg έως 100mg συμπεριλαμβάνονται τα εξής: υπομανία, υπερτασική κρίση και σεροτονινεργικό σύνδρομο.

Η υπερδοσολογία μπορεί να συνδέεται με σημαντική αναστολή των MAO-A και MAO-B. 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 συσχετιζόνταν με την θεραπεία της ρασαγιλίνης. Σε μια μελέτη 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 MAO.

### Διαχείριση

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντιπαρκινσονικά φάρμακα, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης-B  
Κωδικός ATC: N04BD02

#### *Μηχανισμός δράσης:*

Η ρασαγιλίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας ισχυρός, μη αναστρέψιμος εκλεκτικός αναστολέας MAO-B, η οποία μπορεί να προκαλέσει μια αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης στον εξωκυτταρικό χώρο στο ραβδωτό σώμα. 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-αμινοϊνδάνιο είναι ένας ενεργός, κύριος μεταβολίτης, και δεν είναι αναστολέας του MAO-B.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:

Η αποτελεσματικότητα της ρασαγιλίνης τεκμηριώθηκε σε τρεις μελέτες: ως μονοθεραπεία στη μελέτη I και ως συμπληρωματική θεραπεία για τη λεβοντόπα στις μελέτες II και III.

#### *Μονοθεραπεία:*

Στην μελέτη I, 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 φάρμακο -3,6, 95% CI [-5,0, -2,1],

$p < 0,0001$  UPDRS Motor, μέρος II για την ρασαγιλίνη 1mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο  $-2,7$ , 95% CI  $[-3,87, -1,55]$ ,  $p < 0,0001$ , για την ρασαγιλίνη 2mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο  $-1,68$ , 95% CI  $[-2,85, -0,51]$ ,  $p = 0,0050$ ). 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 II οι ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία για να λάβουν εικονικό φάρμακο (229 ασθενείς), ή ρασαγιλίνη 1mg/ημέρα (231 ασθενείς) ή αναστολέα κατεχολο—Ο--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 III οι ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία για να λάβουν εικονικό φάρμακο (159 ασθενείς), ρασαγιλίνη 0,5mg/ημέρα (164 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 την περίοδο της θεραπείας στο μέσο 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 II, η μέση διαφορά του αριθμού των ωρών που καταναλώθηκαν στην κατάσταση «OFF» σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο 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 ( $-0,80$ h, 95% CI  $[-1,20, -0,41]$ ,  $p < 0,0001$ ) με αυτή που παρατηρήθηκε στην ομάδα της ρασαγιλίνης 1mg. Στην μελέτη III η μέση διαφορά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν  $-0,94$ h, 95% CI  $[-1,36, -0,51]$ ,  $p < 0,0001$ . Υπήρξε επίσης μια στατιστικά σημαντική βελτίωση, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, 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 (ITT ασθενών, ανά πρωτόκολλο και αυτών που ολοκλήρωσαν).

Οι δευτερεύουσες μετρήσεις της αποτελεσματικότητας συμπεριλάμβαναν συνολικές αξιολογήσεις βελτίωσης από τον αξιολογητή, βαθμολογία υποκλίμακας Δραστηριοτήτων της Καθημερινής Ζωής (ADL) όταν ήταν «OFF» και UPDRS motor όταν ήταν «ON». Η ρασαγιλίνη στατιστικά επέφερε σημαντικό όφελος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### *Απορρόφηση:*

Η ρασαγιλίνη απορροφάται ταχέως, επιτυγχάνοντας ανώτατη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) σε περίπου 0,5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας δόσης ρασαγιλίνης είναι περίπου 36%.

Το φαγητό δεν επηρεάζει το  $T_{max}$  της ρασαγιλίνης αν και η  $C_{max}$  και η έκθεση (AUC) μειώνονται κατά 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 μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ρασαγιλίνης είναι 243 L. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες πλάσματος μετά από του στόματος χορήγηση ρασαγιλίνης σεσημασμένης με ενεργό άνθρακα ( $^{14}C$ ) είναι περίπου 60% με 70%.

#### *Βιομετασχηματισμός:*

Η Ρασαγιλίνη υπόκειται σε σχεδόν πλήρη βιομετασχηματισμό στο συκώτι πριν την αποβολή. Ο μεταβολισμός της ρασαγιλίνης γίνεται μέσω δυο κύριων οδών: της N-απαλκυλίωσης και/ή υδροξυλίωσης για να προκύψει: 1-αμινοϊνδάνιο, 3-υδροξυ-N-προπαργυλ-1 αμινοϊνδάνιο και 3-υδροξυ-1-αμινοϊνδάνιο. 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 η κύρια οδός απέκκρισης που παράγει γλυκουρονίδια. Ex vivo και *in vitro* πειράματα καταδεικνύουν ότι η ρασαγιλίνη δεν είναι ούτε αναστολέας ούτε επαγωγέας των κύριων ενζύμων του CYP450 (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Αποβολή:

Μετά από χορήγηση από το στόμα ρασαγιλίνης σεσημασμένης με  $^{14}\text{C}$ , απέκκριση πραγματοποιήθηκε πρωτίστως μέσω των ούρων (62,6%) και δευτερευόντως μέσω των κοπράνων (21,8%), με συνολική ανάκτηση 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:

Η φαρμακοκινητική της ρασαγιλίνης είναι γραμμική με τη δόση μεταξύ 0,5-2 mg σε ασθενείς με νόσο Parkinson. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι 0,6-2 ώρες.

#### Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

##### Ηπατική δυσλειτουργία:

Στα άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, το AUC και η  $C_{\max}$  αυξήθηκαν κατά 80% και 38% αντίστοιχα. Στα άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, το AUC και η  $C_{\max}$  αυξήθηκαν κατά 568% και 83% αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### Νεφρική δυσλειτουργία:

Τα χαρακτηριστικά της φαρμακοκινητικής της ρασαγιλίνης στα άτομα με ήπια ( $\text{CL}_{\text{Cr}}$  50-80 mL/min) και μέτρια ( $\text{CL}_{\text{Cr}}$  30-49 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία ήταν παρόμοια με εκείνα των υγιών ατόμων.

##### Ηλικιωμένοι

Η ηλικία έχει μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της ρασαγιλίνης στους ηλικιωμένους (> 65 ετών) (βλ. παράγραφο 4.2).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις τυπικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, καρκινογένεσης, αναπαραγωγής και ανάπτυξης.

Η ρασαγιλίνη δεν παρουσίασε δυναμικό γονοτοξικότητας *in vivo* και σε αρκετά *in vitro* συστήματα όπου χρησιμοποιήθηκαν βακτήρια ή ηπατοκύτταρα. 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 καρκινογόνος στους αρουραίους, κατά την συστηματική έκθεσή τους, σε 84-339 φορές την αναμενόμενη έκθεση 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 εκθέσεις πλάσματος στους ανθρώπους με δόση 1mg/ημέρα.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Άμυλο αραβοσίτου  
Άμυλο προζελατινοποιημένο (από αραβόσιτο)  
Τάλκης  
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό τα φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

*DE/H/4369/001/DC*

Aluminium-Aluminium κυψέλες (blisters), διαφανείς PVC/PE/PVdC-aluminium κυψέλες (blister)  
Συσκευασίες των 7, 10, 28, 30, 60, 100 δισκίων.

Περιέκτης δισκίων από HDPE με βιδωτό πόμα ασφαλές για τα παιδιά από PP που περιέχει αφυγραντικό (γέλη σιλικόνης).

Μεγέθη συσκευασιών των 30 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.

Παστέρ 6

ΑΜΠΕΛΟΚΗΠΟΙ

T.K.: 115 21

Τηλ.: 210-6413160

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

28900/15/19-7-2016

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

19-7-2016

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

03/2020