**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

# ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RASAGILINE/ARITI 1 mg δισκία

# ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg ρασαγιλίνη, ισοδύναμο με 1,44 mg τρυγικής ρασαγιλίνης.

Για την πλήρη λίστα των εκδόχων, βλ. ενότητα 6.1.

# ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, πεπλατισμένα, με λοξά κομμένες γωνίες δισκία , που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη “1” στη μια πλευρά και ελεύθερα ενδείξεων από την άλλη πλευρά με διάμετρο 8,5 mm ± 0,4 mm.

# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

* 1. **Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το RASAGILINE/ARITI 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.

# Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

# Δοσολογία

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

Δεν χρειάζεται καμία αλλαγή στην δόση σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το RASAGILINE/ARITI 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 ενότητα 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 ενότητα 4.4).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν χρειάζεται καμία αλλαγή στην δόση για την νεφρική ανεπάρκεια.

# Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα, βλέπε ενότητα 6.1.

Συγχορηγούμενη θεραπεία με άλλους αναστολείς (ΜΑΟ) μονοαμινοξειδάσης (συμπεριλαμβανομένων των φαρμακευτικών και φυτικών προϊόντων που δεν χρήζουν συνταγής π.χ. St.John’s Wort) ή πεθιδίνη (βλέπε ενότητα 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.

# Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ρασαγιλίνης με φλουοξετίνη ή φλουβοξαμίνη θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε ενότητα 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.

Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων (ICDs) μπορούν να εμφανιστούν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αγωνιστές ντοπαμίνης και/ ή ντοπαμινεργικές θεραπείες. Παρόμοιες αναφορές ICDs έχουν επίσης ληφθεί μετά την κυκλοφορία με ρασαγιλίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την ανάπτυξη διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων. Οι ασθενείς και οι φροντιστές θα πρέπει να γνωρίζουν τα συμπτώματα συμπεριφοράς των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρασαγιλίνη, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων καταναγκασμών, έμμονων ιδεών, παθολογικής χαρτοπαιξίας, αυξημένης γενετήσιας ορμής, υπερσεξουαλικότητας, παρορμητικής συμπεριφοράς και ψυχαναγκαστικών δαπανών ή αγορών.

Καθώς η ρασαγιλίνη ενισχύει τις δράσεις της λεβοντόπα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της λεβοντόπα μπορεί να αυξηθούν και η προϋπάρχουσα δυσκινησία επιδεινώνεται. Μείωση της δόσης της λεβοντόπα μπορεί να βελτιώσει αυτή την παρενέργεια.

Υπήρξαν αναφορές υποτασικών δράσεων όταν η ρασαγιλίνη λαμβάνεται συγχρόνως με λεβοντόπα. Οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στις αρνητικές επιπτώσεις της υπότασης λόγω υφιστάμενων προβλημάτων στη βάδιση.

Η ταυτόχρονη χρήση της ρασαγιλίνης με δεξτρομεθορφάνη ή συμπαθομιμητικά όπως αυτά που βρίσκονται στα ρινικά και από του στόματος χορηγούμενα αποσυμφορητικά ή φαρμακευτικά προϊόντα κατά του κοινού κρυολογήματος που περιέχουν εφεδρίνη ή ψευδοεφεδρίνη δεν συνίσταται (βλέπε ενότητα 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 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 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 ενότητα 5.2).

# 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 ενότητα 4.3).

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

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

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

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

Για την ταυτόχρονη χρήση της ρασαγιλίνης με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)/ εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs) σε κλινικές μελέτες βλέπε ενότητα 4.8.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά την συγχορήγηση με SSRIs, SNRIs, τρικυκλικά/τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά και αναστολείς ΜΑΟ. Για το λόγο αυτό, λαμβάνοντας υπόψη 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 μεταβολισμού 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 από του στόματος 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.

# 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 ενότητα 5.3). Χρειάζεται προσοχή όταν συνταγογραφείται σε έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

Πειραματικά δεδομένα έδειξαν 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.

# Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν 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 RASAGILINE/ARITI δεν τους επηρεάζει δυσμενώς.

# Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στο κλινικό πρόγραμμα της ρασαγιλίνης συνολικά, 1361 ασθενών έλαβαν θεραπεία με ρασαγιλίνη για 3076,4 έτη 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 φαρμάκου 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%) |
| **Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος**  Συχνές: λευκοπενία (1, 3% vs 0%) |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**  Συχνές: αλλεργία (1,3% vs 0,7%) |
| **Διαταραχές 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%) |
| **Διαταραχές 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%)* |
| **Διαταραχές 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%) |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου**  Συχνές: *ρινίτιδα (3, 4% vs 0, 7%)* |
| **Γαστρεντερικές διαταραχές**  Συχνές: μετεωρισμός (1,3% vs 0%) |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**  Συχνές: *δερματίτιδα (2,0% vs. 0%)*  Όχι συχνές: φυσσαλιδοφλυκταινώδες εξάνθημα (0,7% vs. 0%) |
| **Διαταραχές 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%) |
| **Διαταραχές 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).

|  |
| --- |
| **Καλοήθεις, κακοήθεις και μη προσδιορισμένες νεοπλασίες (περιλαμβάνει κύστεις και πολύποδες)**  Όχι συχνές: δερματικό μελάνωμα (0,5% vs 0,3%) |
| **Διαταραχές 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%), |
| **Διαταραχές 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 ισορροπίας (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%) |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**  Συχνές: εξάνθημα (1, 1% vs. 0, 3%) |
| **Διαταραχές 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, συμπεριλαμβανομένης μίας αναφοράς 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 της υδροχλωρικής τετραϋδροζολίνης οφθαλμικού αγγειοσυστολέα, όταν λάμβανε ρασαγιλίνη.

Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων

Παθολογική χαρτοπαιξία, αυξημένη γενετήσια ορμή, υπερσεξουαλικότητα, ψυχαναγκαστικές δαπάνες ή αγορές, κραιπάλη φαγητού και ψυχαναγκαστική κατανάλωση μπορεί να συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αγωνιστές της ντοπαμίνης και / ή άλλες ντοπαμινεργικές θεραπείες. Ένα παρόμοιο πρότυπο διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία με ρασαγιλίνη, το οποίο περιλάμβανε επίσης καταναγκασμούς, έμμονες ιδέες 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

# Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα που καταγράφηκαν σε υπερδοσολογία με RASAGILINE/ARITI σε δοσολογίες που κυμαίνονται από 3mg έως 100mg συμπεριλαμβάνονται στα εξής: δυσφορία, 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.

Διαχείριση

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

# ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

* 1. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντιπαρκινσονικά φάρμακα, Ντοπαμινεργικοί παράγοντες, Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης-Β, Κωδικός ATC: Ν04ΒD02

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της ρασαγιλίνης τεκμηριώθηκε σε τρεις μελέτες: ως μονοθεραπεία στη μελέτη Ι και ως συμπληρωματική θεραπεία για τη 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 (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 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 Δραστηριοτήτων 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.

* 1. **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 εφάπαξ 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 ισοένζυμο που εμπλέκεται στον μεταβολισμό της ρασαγιλίνης. Σύζευξη της ρασαγιλίνης και των μεταβολιτών της έδειξε επίσης ότι είναι μια 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 ενότητα 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.

* 1. **Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μη κλινικά 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 πιθανότητα γεννητικής τοξικότητας *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 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.

1. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**
   1. **Κατάλογος εκδόχων**

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Άμυλο, Προζελατινοποιημένο (αραβοσίτου)

Διοξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο

Μηλικό οξύ (E296)

Στεατικό οξύ 50 (E570)

* 1. **Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

* 1. **Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

* 1. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να αποθηκεύεται σε θερμοκρασία κάτω των 30ºC.

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Aluminium-OPA/Alu/PVC κυψέλες αλουμινίου σε συσκευασία των 10 δισκίων

* 1. **Ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη και άλλος χειρισμός**

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

1. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΑΡΗΤΗ A.E.,

Λ. Τατοΐου 52,

136 77 Αχαρνές

Τηλ: +30 210 8002650

Fax: +30 2106207503

1. **ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
2. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**