**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**RACTILEN 1mg δισκία**

**Ρασαγιλίνη**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

RACTILEN δισκία lmg

1. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Για την πλήρη λίστα των εκδοχών, βλ. ενότητα6.1.

1. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, πεπλατυσμένα, με λοξά κομμένες γωνίες δισκία, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη “1” στη μία πλευρά και ελεύθερα ενδείξεων στην άλλη πλευρά με διάμετρο 8.5 mm ± 0.4 mm.

1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ
   1. Θεραπευτικές ενδείξεις

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

* 1. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το RACTILEN χορηγείται από το στόμα, σε δόση lmg 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 RACTILEN δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους λόγω της έλλειψης στοιχείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

*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).

*Νεφρική ανεπάρκεια*

Δεν χρειάζεται καμία αλλαγή στην δόση για την νεφρική ανεπάρκεια.

* 1. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην ενότητα 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 ενότητα 4.5). Πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 14 ημέρες από την διακοπή της ρασαγιλίνης μέχρι και την έναρξη της θεραπείας με αναστολείς (ΜΑΟ) ή με πεθιδίνη.

Η ρασαγιλίνη αντενδείκνυται στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

* 1. 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 (ICD) μπορεί να συμβούν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αγωνιστές της ντοπαμίνης και / ή ντοπαμινεργικών θεραπειών. Παρόμοιες αναφορές των 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 διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρασαγιλίνη, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων καταναγκασμού, έμμονες σκέψεις, παθολογική χαρτοπαιξία, αυξημένη λίμπιντο, υπερσεξουαλικότητα, παρορμητική συμπεριφορά και ψυχαναγκαστική τάση δαπανών ή αγορών.

Αφού η ρασαγιλίνη ενισχύει τα αποτελέσματα της λεβοντόπα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της λεβοντόπα μπορεί να αυξηθούν και η προϋπάρχουσα δυσκινησία να επιδεινωθεί. Η μείωση της δόσης της λεβοντόπα μπορεί να βελτιώσει αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια.

Υπήρξαν αναφορές για υποτασική δράση της ρασαγιλίνης όταν λαμβάνεται ταυτόχρονα με λεβοντόπα. Οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες της υπότασης που οφείλεται σε υφιστάμενα προβλήματα στη βάδιση.

Η ταυτόχρονη χρήση της ρασαγιλίνης με δεξτρομεθορφάνη ή συμπαθομιμητικά όπως αυτά που βρίσκονται στα ρινικά και από του στόματος χορηγούμενα αποσυμφορρητικά ή φαρμακευτικά προϊόντα κατά του κοινού κρυολογήματος που περιέχουν εφεδρίνη ή ψευδοεφεδρίνη δεν συνιστάται (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 έχουν συλλεχθεί 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).

* 1. 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 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 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 υπ’όψη 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 SSRIs/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 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 Ρ4501Α2 (CYP1A2) είναι το υπεύθυνο ένζυμο για τον μεταβολισμό της ρασαγιλίνης. Συγχορήγηση της ρασαγιλίνης με ιπροφλοξασίνη (ένας αναστολέας του CYP1A2) αύξησε το AUC της ρασαγιλίνης κατά 83%. Συγχορήγηση της ρασαγιλίνης με θεοφυλλίνη (ένα υπόστρωμα του CYP1Α2) 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 l mg 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 αποτελέσματαπαρακολούθησης της πίεσης αίματος στο σπίτι μετά τα γεύματα (σε 464 ασθενείς υπό θεραπεία με 0,5 ή 1 mg/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.

* 1. Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν 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.

* 1. 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, μέχρις ότου είναι βάσιμα σίγουροι ότι το RACTILEN δεν τους επηρεάζει δυσμενώς.

* 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στο κλινικό πρόγραμμα της ρασαγιλίνης ένα σύνολο 1.361 ασθενών έλαβαν θεραπεία με ρασαγιλίνη για 3.076,4 έτη ασθενών. Στις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, 529 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με l mg/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 l mg/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 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 (≥1/1.000 με <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 με <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000).

|  |
| --- |
| **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 ιστού**  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 υποδορίου 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 l mg/ημέρα ρασαγιλίνη (ομάδα ρασαγιλίνης n=380, ομάδα εικονικού φαρμάκου n=388). Στις παρενθέσεις είναι το ποσοστό (% ασθενών) στην ρασαγιλίνη vs εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες με τουλάχιστον 2% διαφορά πάνω από *το* εικονικό φάρμακο αναγράφονται με *πλάγιους χαρακτήρες*.

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 (≥1/1.000 με <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 με <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000).

|  |
| --- |
| Καλοήθεις, κακοήθεις και μη προσδιορισμένες νεοπλασίες (συμπεριλαμβανομένων των κυστών και των πολυπόδων)  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 έμετoς (8.4% vs 6.2%)*, ξηροστομία (3.4% vs 1.8%) |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου 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 ≤ 50mg/ημερησίως, τραζοδόνη ≤ 100mg/ημερησίως, σιταλοπράμη ≤ 20 mg/ημερησίως, σερτραλίνη ≤ 100 mg/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, αδηφαγική πρόσληψη φαγητού και ψυχαναγκαστική κατανάλωση μπορεί να συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αγωνιστές της ντοπαμίνης και / ή άλλων ντοπαμινεργικών θεραπειών. Ένα παρόμοιο μοτίβο των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία με ρασαγιλίνη, η οποία περιελάμβανε, επίσης, καταναγκασμούς, έμμονες σκέψεις και παρορμητική συμπεριφορά (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την άδεια του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματίες υγείας καλούνται να αναφέρουν οποιεσδήποτε ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

* 1. Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Έχουν αναφερθεί συμπτώματα σε υπερδοσολογία με RACTILEN σε δοσολογίες που κυμαίνονται από 3mg έως 100mg που περιλαμβάνουν 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.

Αντιμετώπιση

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

1. 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 στον εξωκυττάριο 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.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

Μονοθεραπεία

Στην μελέτη I, 404 ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία να λάβουν εικονικό φάρμακο (138 ασθενείς), ρασαγιλίνη l mg/ημέρα (134 ασθενείς) ή ρασαγιλίνη 2 mg/η μέρα (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 Ι-ΙΙΙ). 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 Ι-ΙΙΙ: για την ρασαγιλίνη l mg συγκριτικά με το εικονικό -4,2, 95% CI [5.7, -2.7], p<0,0001, και για την ρασαγιλίνη 2 mg συγκριτικά με το εικονικό -3.6, 95% CI [-5.0, -2.1]; p<0.0001 UPDRS Motor, μέρος II για την ρασαγιλίνη l mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο -2.7, 95% C1 [-3.87, -1.55], p<0.0001, για την ρασαγιλίνη 2 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο -1.68, 95% C1 [-2.85, -0.51], p=0.0050). Η επίδραση ήταν εμφανής, αν και το μέγεθος 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

Στη μελέτη II οι ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία για να λάβουν εικονικό φάρμακο (229 ασθενείς), ή ρασαγιλίνη l mg/ημέρα (231 ασθενείς) ή αναστολέα της 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.

Στη μελέτη III οι ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία για να λάβουν εικονικό φάρμακο (159 ασθενείς), ρασαγιλίνη 0,5mg/ημέρα (164 ασθενείς) ή ρασαγιλίνη l mg/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).

Στη μελέτη II, 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 l mg. Στη μελέτη III 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 0,5 mg, 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 συμπεριελάμβαναν 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 Tmax 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 επισημασμένης με ενεργό άνθρακα (14C) είναι περίπου 60% με 70%.

Βιομετασχηματισμός

Η Ρασαγιλίνη υπόκειται σε σχεδόν πλήρη μετατροπή στο ήπαρ πριν την αποβολή. Ο μεταβολισμός της ρασαγιλίνης γίνεται μέσω δυο κύριων οδών: της Ν-απαλκυλίωσης και/ή υδροξυλίωσης για να προκύψει: 1-αμινοινδάνιο, 3-υδροξυ-Ν-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 Ρ450, με το CYP1A2 να είναι το κύριο ισο-ένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της ρασαγιλίνης. Σύζευξη της ρασαγιλίνης και των μεταβολιτών της έδειξε επίσης ότι είναι ή κύρια οδός απέκκρισης που παράγει γλυκουρονίδια.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση από το στόμα ρασαγιλίνης επισημασμένης 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

Η 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, το 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 ατόμων.

* 1. 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 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 καρκινογενής στους αρουραίους, κατά την συστηματική έκθεσή τους, σε 84-339 φορές την αναμενόμενη συγκέντρωση πλάσματος σε ανθρώπους, με δόση 1 mg/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 l mg/ημέρα.

1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ
   1. Κατάλογος εκδόχων

Cellulose, Microcrystalline (E460)

Starch, Pregelatinised (maize)

Silica, Colloidal Anhydrous

Malic acid (E296)

Stearic acid 50 (E570)

* 1. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

* 1. Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

* 1. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία κάτω των 30°C.

* 1. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες σε blisters Aluminium-OPA/Alu/PVC των 7, 10, 28, 30, 100 ή 112 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

* 1. Ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη και άλλος χειρισμός

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

1. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΖΑΚ ΑΝΩΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

δ.τ. PHARMAZAC Α.Ε.

Ναούσης 31,

104 47, Αθήνα

Ελλάδα

1. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

{αριθμός άδειας κυκλοφορίας}

1. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ηη-μμ-εεεε}

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ηη-μμ-εεεε}

1. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{μμ-εεεε}