Niniejszy dokument to zatwierdzone druki informacyjne dla leku Rasagiline ratiopharm z wyróżnionymi zmianami wprowadzonymi od czasu poprzedniej procedury, mającymi wpływ na druki informacyjne (EMA/N/0000254937).

Więcej informacji znajduje się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rasagiline-ratiopharm>

**ANEKS I**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rasagiline ratiopharm, 1 mg, tabletki

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletka zawiera 1 mg rasagiliny (w postaci mezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka

Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie tabletki o skośnie ściętych brzegach, z napisem „GIL” i wytłoczoną poniżej cyfrą „1” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie.

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

* 1. **Wskazania do stosowania**

Rasagiline ratiopharm jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w leczeniu wspomagającym (z lewodopą) u pacjentów z wahaniami skuteczności lewodopy w wyniku efektu wyczerpania dawki.

* 1. **Dawkowanie i sposób podawania**

Dawkowanie

Zalecana dawka rasagiliny to 1 mg (jedna tabletka produktu leczniczego Rasagiline ratiopharm) raz na dobę przyjmowana z lewodopą lub bez lewodopy.

*Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby*

Rasagilina jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Należy unikać stosowania rasagiliny u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie rasagiliny u pacjentów z łagodnym upośledzeniem czynności wątroby. W razie rozwinięcia się łagodnych zaburzeń czynności wątroby w postać o umiarkowanym nasileniu należy przerwać podawanie rasagiliny (patrz punkt 4.4 i 5.2).

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma potrzeby stosowania specjalnych środków ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

*Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rasagiline ratiopharm u dzieci i młodzieży. Stosowanie produktu leczniczego Rasagiline ratiopharm u dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Parkinsona nie jest właściwe.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Rasagiline ratiopharm można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

* 1. **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne leczenie innymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (włączając w to produkty lecznicze i produkty lecznicze roślinne wydawane bez recepty - na przykład ziele dziurawca) lub petydyną (patrz punkt 4.5). Musi upłynąć co najmniej 14 dni między odstawieniem rasagiliny a rozpoczęciem leczenia inhibitorami MAO lub petydyną.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

* 1. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Jednoczesne stosowanie rasagiliny z innymi produktami leczniczymi

Należy unikać jednoczesnego stosowania rasagiliny i fluoksetyny lub fluwoksaminy (patrz punkt 4.5). Musi upłynąć co najmniej pięć tygodni między odstawieniem fluoksetyny a rozpoczęciem leczenia rasagiliną. Musi upłynąć co najmniej 14 dni między odstawieniem rasagiliny a rozpoczęciem leczenia fluoksetyną lub fluwoksaminą.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rasagiliny i dekstrometorfanu lub sympatykomimetyków, takich jak wchodzące w skład produktów zmniejszających przekrwienie błony śluzowej podawanych do nosa i doustnie albo produktów leczniczych przeciw przeziębieniu zawierających efedrynę lub pseudoefedrynę (patrz punkt 4.5).

*Jednoczesne stosowanie rasagiliny i lewodopy*

Rasagilina wzmaga działanie lewodopy, dlatego może dojść do nasilenia działań niepożądanych lewodopy i zaostrzenia występującej wcześniej dyskinezy. Zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić te działania niepożądane.

Zgłaszano występowanie efektu hipotensyjnego podczas jednoczesnego stosowania rasagiliny i lewodopy. Pacjenci z chorobą Parkinsona są szczególnie podatni na działania niepożądane związane z obniżeniem ciśnienia z powodu występujących zaburzeń chodu.

Działanie dopaminergiczne

*Nadmierna senność w ciągu dnia i epizody nagłego zasypiania*

Rasagilina może powodować senność i ospałość w ciągu dnia oraz czasem zasypianie podczas wykonywania codziennych czynności, szczególnie w przypadku stosowania z innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi. Trzeba o tym poinformować pacjentów oraz zalecić im zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn w trakcie leczenia rasagiliną. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego zaśnięcia, nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn (patrz punkt 4.7).

*Zaburzenia kontroli impulsów*

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi mogą wystąpić zaburzenia kontroli impulsów. Podobne zgłoszenia zaburzeń kontroli impulsów odnotowano również po wprowadzeniu rasagiliny do obrotu. Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o behawioralnych objawach zaburzeń kontroli impulsów, jakie obserwowano u osób leczonych rasagiliną, w tym o przypadkach kompulsji, natrętnych myśli, patologicznym uzależnieniu od hazardu, zwiększonym libido, hiperseksualności, impulsywnych zachowaniach, kompulsywnym wydawaniu pieniędzy lub niepohamowanych zakupach.

Czerniak

Retrospektywne badanie kohortowe wskazywało na możliwe zwiększone ryzyko czerniaka podczas stosowania rasagiliny, zwłaszcza u pacjentów narażonych na rasagilinę przez dłuższy czas i (lub) otrzymujących większą skumulowaną dawkę rasagiliny. Każda budząca podejrzenie zmiana skórna powinna być zbadana przez specjalistę. Dlatego należy zalecić pacjentom, aby w razie stwierdzenia nowej lub zmieniającej się zmiany skórnej zgłosili się do lekarza.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie rasagiliny u pacjentów z łagodnym upośledzeniem czynności wątroby. Należy unikać stosowania rasagiliny u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. W razie rozwinięcia się łagodnych zaburzeń czynności wątroby w postać o umiarkowanym nasileniu należy przerwać podawanie rasagiliny (patrz punkt 5.2).

* 1. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Inhibitory MAO

Rasagilina jest przeciwwskazana do stosowania z innymi inhibitorami MAO (włączając w to produkty lecznicze i produkty lecznicze roślinne wydawane bez przepisu lekarza - na przykład ziele dziurawca) ze względu na zagrożenie niewybiórczym hamowaniem aktywności MAO, które może prowadzić do przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.3).

Petydyna

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane podczas jednoczesnego stosowania petydyny i inhibitorów MAO włączając w to inny selektywny inhibitor MAO-B. Jednoczesne podawanie rasagiliny i petydyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Sympatykomimetyki

Zgłaszano interakcje inhibitorów MAO z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi o działaniu sympatykomimetycznym. Zatem, zważywszy na hamujące aktywność MAO działanie rasagiliny, nie zaleca się jednoczesnego podawania rasagiliny i sympatykomimetyków, takich jak wchodzące w skład produktów leczniczych zmniejszających przekrwienie błony śluzowej podawanych do nosa i doustnie albo produktów przeciw przeziębieniu zawierających efedrynę lub pseudoefedrynę (patrz punkt 4.4).

Dekstrometorfan

Zgłaszano interakcje podczas jednoczesnego stosowania dekstrometorfanu i nieselektywnych inhibitorów MAO. Zatem, zważywszy na hamujące aktywność MAO działanie rasagiliny, nie zaleca się jednoczesnego podawania rasagiliny i dekstrometorfanu (patrz punkt 4.4).

SNRI/SSRI/trójpierścieniowe i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Należy unikać jednoczesnego stosowania rasagiliny i fluoksetyny lub fluwoksaminy (patrz punkt 4.4).

W celu uzyskania informacji na temat jednoczesnego stosowania rasagiliny z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)/ selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) w badaniach klinicznych – patrz punkt 4.8.

Ciężkie działania niepożądane zgłaszano podczas jednoczesnego podawania leków z grupy SSRI, SNRI, trójpierścieniowych i czteropierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz inhibitorów MAO. Z tego względu, zważywszy na hamujące aktywność MAO działanie rasagiliny, należy zachować ostrożność podając leki przeciwdepresyjne.

Produkty lecznicze wpływające na aktywność CYP1A2

Badania metabolizmu prowadzone *in vitro* wykazały, że cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm rasagiliny.

*Inhibitory CYP1A2*

Jednoczesne podawanie rasagiliny i cyprofloksacyny (inhibitora CYP1A2) zwiększyło wartość AUC rasagiliny o 83%. Podawanie w skojarzeniu rasagiliny i teofiliny (substratu CYP1A2) nie wpłynęło na właściwości farmakokinetyczne żadnego z tych produktów leczniczych. Zatem, silne inhibitory CYP1A2 mogą zmieniać stężenie rasagiliny w osoczu i należy zachować ostrożność podczas ich podawania.

*Induktory CYP1A2*

Istnieje ryzyko zmniejszenia stężenia rasagiliny w osoczu u pacjentów palących papierosy, w wyniku indukcji metabolizującego enzymu CYP1A2.

Inne izoenzymy cytochromu P450

Badania *in vitro* wykazały, że rasagilina w stężeniu 1 μg/ml (co odpowiada stężeniu 160 razy przekraczającemu średnią wartość Cmax ~ 5,9-8,5 ng/ml u pacjentów z chorobą Parkinsona po wielokrotnym podaniu dawki 1 mg rasagiliny) nie hamowała aktywności izoenzymów cytochromu P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP4A. Wyniki te wskazują, że nie jest prawdopodobne, aby rasagilina w stężeniach leczniczych wywierała istotne klinicznie działanie na substraty tych enzymów (patrz punkt 5.3).

Lewodopa i inne produkty lecznicze stosowane w chorobie Parkinsona

U pacjentów z chorobą Parkinsona, otrzymujących rasagilinę w leczeniu wspomagającym do przewlekłego leczenia lewodopą, nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu lewodopy na klirens rasagiliny.

Jednoczesne podawanie rasagiliny i entakaponu zwiększyło o 28% klirens podawanej doustnie rasagiliny.

Interakcja tyramina/rasagilina

Wyniki pięciu badań prowokacyjnych z użyciem tyraminy (u ochotników i pacjentów z chorobą Parkinsona) oraz wyniki monitorowania w warunkach domowych ciśnienia krwi po posiłkach (u 464 pacjentów otrzymujących rasagilinę w dawce 0,5 lub 1 mg na dobę albo placebo w leczeniu wspomagającym z lewodopą przez 6 miesięcy bez ograniczeń w podaży tyraminy) oraz fakt, że nie zgłaszano interakcji tyraminy i rasagiliny w badaniach klinicznych nie ograniczających podaży tyraminy, wskazują, że rasagilinę można bezpiecznie stosować bez ograniczania zawartości tyraminy w diecie.

* 1. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania rasagiliny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dla bezpieczeństwa, zaleca się unikanie stosowania rasagiliny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dane niekliniczne wskazują, że rasagilina hamuje wydzielanie prolaktyny i może wobec tego hamować laktację.

Nie wiadomo, czy rasagilina przenika do mleka ludzkiego. Należy zachować ostrożność podając rasagilinę kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu rasagiliny na płodność u ludzi. Dane niekliniczne wskazują, że rasagilina nie wpływa na płodność.

**4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn**

U pacjentów wykazujących senność/epizody nagłego zasypiania, rasagilina może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Pacjentów należy ostrzec przed prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem urządzeń mechanicznych, dopóki nie upewnią się, że rasagilina nie powoduje u nich działań niepożądanych.

Pacjentów leczonych rasagiliną, u których występuje senność i (lub) epizody nagłego zasypiania, należy poinformować, aby nie prowadzili pojazdów ani nie wykonywali czynności podczas których zmniejszona uwaga może narazić ich lub inne osoby na ryzyko ciężkiego urazu lub śmierci (np. obsługiwanie maszyn), dopóki nie upewnią się, w jaki sposób rasagilina i inne dopaminergiczne produkty lecznicze wpływają na ich sprawność umysłową i (lub) motoryczną.

Jeśli w jakimkolwiek momencie w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi zwiększona senność lub nowy epizod nagłego zaśnięcia podczas wykonywania codziennych czynności (np. oglądania telewizji, jazdy samochodem jako pasażer itp.), pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani podejmować potencjalnie niebezpiecznych aktywności.

Pacjenci, u których wcześniej, przed stosowaniem rasagiliny, wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego niespodziewanego zaśnięcia, nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani pracować na wysokościach w trakcie leczenia.

Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia działania addycyjnego uspakajających produktów leczniczych, alkoholu i innych produktów leczniczych działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (np. benzodiazepiny, przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne produkty lecznicze) stosowanych w skojarzeniu z rasagiliną lub podczas jednoczesnego przyjmowania produktów leczniczych, które zwiększają stężenie rasagiliny w osoczu (np. cyprofloksacyna) (patrz punkt 4.4).

* 1. **Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą Parkinsona do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: bóle głowy, depresja, zawroty głowy i grypa (nieżyt nosa) w przypadku monoterapii; dyskinezy, niedociśnienie ortostatyczne, upadek, ból brzucha, nudności i wymioty oraz suchość w jamie ustnej w przypadku leczenia wspomagającego do lewodopy; bóle mięśniowo‑szkieletowe tj. ból pleców i szyi oraz bóle stawów w przypadku obu schematów leczenia. Powyższe działania niepożądane nie były związane z podwyższonym odsetkiem przerwania stosowania produktu leczniczego.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono w tabeli 1 i 2 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, którą zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

*Monoterapia*

W poniższym tabelarycznym wykazie wymieniono działania niepożądane, które zgłaszano z większą częstością w badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów otrzymujących rasagilinę w dawce 1 mg/dobę.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Bardzo często** | **Często** | **Niezbyt często** | **Nieznana** |
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** |  | Grypa |  |  |
| **Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)** |  | Rak skóry |  |  |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** |  | Leukopenia |  |  |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** |  | Alergia |  |  |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** |  |  | Zmniejszenie łaknienia |  |
| **Zaburzenia psychiczne** |  | Depresja,  Omamy\* |  | Zaburzenia kontroli impulsów\* |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | Bóle głowy |  | Udar naczyniowy mózgu | Zespół serotoninowy\*,  Nadmierna senność w ciągu dnia i epizody nagłego zasypiania\* |
| **Zaburzenia oka** |  | Zapalenie spojówek |  |  |
| **Zaburzenia ucha i błędnika** |  | Zawroty głowy |  |  |
| **Zaburzenia serca** |  | Dławica piersiowa | Zawał mięśnia sercowego |  |
| **Zaburzenia naczyniowe** |  |  |  | Nadciśnienie\* |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** |  | Nieżyt nosa |  |  |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** |  | Wzdęcia |  |  |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** |  | Zapalenie skóry | Wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa |  |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** |  | Bóle mięśniowo-szkieletowe,  Ból szyi,  Zapalenie stawów |  |  |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** |  | Nagłe parcie na mocz |  |  |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** |  | Gorączka,  Złe samopoczucie |  |  |
| \*Patrz opis wybranych działań niepożądanych | | | | |

*Leczenie wspomagające*

W poniższym tabelarycznym wykazie wymieniono działania niepożądane, które zgłaszano z większą częstością w badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów otrzymujących rasagilinę w dawce 1 mg/dobę.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Bardzo często** | **Często** | **Niezbyt często** | **Nieznana** |
| **Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone** |  |  | Czerniak skóry\* |  |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** |  | Zmniejszenie łaknienia |  |  |
| **Zaburzenia psychiczne** |  | Omamy\*,  Nietypowe sny | Splątanie | Zaburzenia kontroli impulsów\* |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | Dyskinezy | Dystonia,  Zespół cieśni nadgarstka,  Zaburzenia równowagi | Udar naczyniowy mózgu | Zespół serotoninowy\*,  Nadmierna senność w ciągu dnia i epizody nagłego zasypiania\* |
| **Zaburzenia serca** |  |  | Dławica piersiowa |  |
| **Zaburzenia naczyniowe** |  | Niedociśnienie ortostatyczne\* |  | Nadciśnienie\* |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** |  | Ból brzucha,  Zaparcia,  Nudności i wymioty,  Suchość w jamie ustnej |  |  |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** |  | Wysypka |  |  |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** |  | Bóle stawów,  Ból szyi |  |  |
| **Badania diagnostyczne** |  | Zmniejszenie masy ciała |  |  |
| **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach** |  | Upadek |  |  |
| \*Patrz opis wybranych działań niepożądanych | | | | |

Opis wybranych działań niepożądanych

*Niedociśnienie ortostatyczne*

W badaniach kontrolowanych placebo prowadzonych metodą ślepej próby niedociśnienie ortostatyczne wystąpiło u jednego pacjenta (0,3%) w grupie otrzymującej rasagilinę (w badaniu leczenia wspomagającego). W grupie otrzymującej placebo nie odnotowano żadnych przypadków. Ponadto, z danych uzyskanych w badaniach klinicznych wynika, że niedociśnienie ortostatyczne najczęściej występuje podczas pierwszych dwóch miesięcy leczenia rasagiliną i zazwyczaj ustępuje z czasem.

*Nadciśnienie*

Rasagilina w zalecanej dawce (1 mg/dobę) selektywnie hamuje aktywność inhibitora MAO‑B i nie jest związana z podwyższoną wrażliwością na tyraminę. W badaniach kontrolowanych placebo prowadzonych metodą ślepej próby (monoterapia i leczenie wspomagające) w grupie otrzymującej rasagilinę nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego nadciśnienia. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych rasagiliną zgłaszano przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, w tym rzadkie ciężkie przypadki przełomu nadciśnieniowego po spożyciu nieznanej ilości żywności o dużej zawartości tyraminy.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zanotowano jeden przypadek podwyższonego ciśnienia krwi u pacjenta stosującego jednocześnie rasagilinę i chlorowodorek tetrahydrozoliny - okulistyczny lek zwężający naczynia krwionośne.

*Zaburzenia kontroli impulsów*

W badaniu kontrolowanym placebo, w którym stosowano monoterapię, odnotowano jeden przypadek hiperseksualności. Po wprowadzaniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano poniższe działania niepożądane z nieznaną częstością występowania: natręctwa, kompulsywne zakupy, patologiczne skubanie skóry, zespół dysregulacji dopaminowej, zaburzenia kontroli impulsów, impulsywne zachowania, kleptomania, kradzież, obsesyjne myśli, zaburzenia obsesyjno‑kompulsywne, stereotypy, hazard, uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, zaburzenia psychoseksualne, niewłaściwe zachowania seksualne. Połowę przypadków zaburzeń kontroli impulsów oceniono jako ciężkie. Tylko pojedyncze z odnotowanych przypadków nie ustąpiły do czasu ich zgłoszenia.

*Nadmierna senność w ciągu dnia i epizody nagłego zasypiania*

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi może wystąpić nadmierna senność w ciągu dnia (hipersomnia, letarg, uspokojenie, napady snu, ospałość, nagłe zasypianie). Po wprowadzeniu rasagiliny do obrotu zgłaszano podobny wzór nadmiernej senności w ciągu dnia.

U pacjentów leczonych rasagiliną i innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi zgłaszano przypadki zasypiania podczas wykonywania codziennych czynności. Chociaż wielu z tych pacjentów zgłaszało ospałość w trakcie leczenia rasagiliną z innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi, niektórzy twierdzili, że nie wystąpiły u nich żadne oznaki ostrzegawcze przed zaśnięciem, takie jak nadmierna senność, oraz byli przekonani, że byli w pełni przytomni tuż przed wystąpieniem epizodu. Niektóre z tych zdarzeń zgłaszano po upływie ponad 1 roku od rozpoczęcia leczenia.

*Omamy*

W chorobie Parkinsona występują takie objawy jak omamy i splątanie. W doświadczeniach uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu objawy te także obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych rasagiliną.

*Zespół serotoninowy*

W badaniach klinicznych nie zezwala się na łączne podawanie rasagiliny z fluoksetyną czy fluwoksaminą, ale dopuszcza się podawanie rasagiliny z wymienionymi poniżej lekami przeciwdepresyjnymi w następujących dawkach: amitryptylina ≤50 mg/dobę, trazodon ≤100 mg/dobę, cytalopram ≤20 mg/dobę, sertralina ≤100 mg/dobę i paroksetyna ≤30 mg/dobę (patrz punkt 4.5).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne, meperydynę, tramadol, metadon lub propoksyfen w połączeniu z rasagiliną odnotowano przypadki zagrażającego życiu zespołu serotoninowego z towarzyszącym pobudzeniem, splątaniem, sztywnością, gorączką i drgawkami klonicznymi mięśni.

*Czerniak złośliwy*

Częstość występowania czerniaka skóry w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wynosiła 2/380 (0,5%) w grupie otrzymującej 1 mg rasagiliny jako leczenie wspomagające do lewodopy w porównaniu z 1/338 (0,3%) w grupie placebo. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano dalsze przypadki czerniaka złośliwego. We wszystkich zgłoszeniach przypadki te określono jako ciężkie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

* 1. **Przedawkowanie**

Objawy

Odnotowano objawy występujące po przedawkowaniu rasagiliny w zakresie dawek od 3 mg do 100 mg, takie jak hipomania, przełom nadciśnieniowy i zespół serotoninowy.

Przedawkowanie może być związane z istotnym zahamowaniem aktywności zarówno MAO-A jak i MAO-B. W badaniu pojedynczej dawki zdrowi ochotnicy otrzymali 20 mg/dobę, a w trwającym 10 dni badaniu zdrowi ochotnicy otrzymali 10 mg/dobę. Działania niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie były związane z leczeniem rasagiliną. W badaniu zwiększanej dawki u pacjentów długotrwale leczonych lewodopą, którzy otrzymywali rasagilinę w dawce 10 mg/dobę zgłaszano działania niepożądane ze strony układu krążenia (w tym nadciśnienie i niedociśnienie ortostatyczne), które ustąpiły po przerwaniu leczenia. Objawy te mogą przypominać objawy obserwowane podczas stosowania innych nieselektywnych inhibitorów MAO.

Postępowanie

Brak swoistego antidotum. W przypadkach przedawkowania pacjentów należy monitorować oraz stosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe organizmu.

**5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

* 1. **Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, inhibitory monoaminooksydazy typu B

Kod ATC: N04BD02

Mechanizm działania

Wykazano, że rasagilina jest silnym, nieodwracalnym, selektywnym inhibitorem MAO-B, co może powodować zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy w prążkowiu. Zwiększone stężenie dopaminy, a następnie zwiększona aktywność dopaminergiczna prawdopodobnie mają udział w korzystnym działaniu rasagiliny obserwowanym w modelach dysfunkcji motorycznych neuronów dopaminergicznych.

1-aminoindan, aktywny, główny metabolit, nie jest inhibitorem MAO-B.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność rasagiliny stwierdzono w trzech badaniach: w monoterapii w badaniu I i w leczeniu wspomagającym z lewodopą w badaniach II i III.

*Monoterapia*

W badaniu I, 404 pacjentów losowo przydzielono do grup otrzymujących placebo (138 pacjentów), rasagilinę w dawce 1 mg/dobę (134 pacjentów) lub rasagilinę w dawce 2 mg/dobę (132 pacjentów) i leczono przez 26 tygodni. Nie zastosowano porównawczo innej substancji czynnej.

W badaniu tym główną miarą skuteczności była zmiana w stosunku do wartości wyjściowych całkowitej punktacji w „ujednoliconej skali oceny choroby Parkinsona” (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale – UPDRS, części I-III). Różnica między średnią zmianą w stosunku do wartości wyjściowych stwierdzoną do 26. tygodnia/zakończenia badania (LOCF – Last Observation Carried Forward, ostatnia przeprowadzona obserwacja) była statystycznie istotna (UPDRS, części I-III: w grupie otrzymującej rasagilinę w dawce 1 mg w porównaniu do placebo -4,2, 95% p.u. [-5,7, -2,7]; p<0,0001; w grupie otrzymującej rasagilinę w dawce 2 mg w porównaniu do placebo -3,6, 95% p.u. [-5,0, -2,1]; p<0,0001, UPDRS czynność motoryczna, część II: w grupie otrzymującej rasagilinę w dawce 1 mg w porównaniu do placebo -2,7, 95% p.u. [-3,87, -1,55], p<0,0001; w grupie otrzymującej rasagilinę w dawce 2 mg w porównaniu do placebo -1,68, 95% p.u. [-2,85, -0,51], p=0,0050). Działanie było widoczne, choć jego nasilenie niewielkie w tej populacji pacjentów z łagodną postacią choroby. Wystąpiło istotne i korzystne działanie na jakość życia (oceniane w skali PD-QUALIF).

*Leczenie wspomagające*

W badaniu II pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo (229 pacjentów) lub rasagilinę w dawce 1 mg/dobę (231 pacjentów) lub entakapon - inhibitor katecholo-O‑metylotransferazy (COMT) w dawce 200 mg, podawany jednocześnie z zaplanowanymi dawkami lewodopy (LD)/inhibitora dekarboksylazy (227 pacjentów) i leczono przez 18 tygodni. W badaniu III pacjentów losowo przydzielono do grup otrzymujących placebo (159 pacjentów), rasagilinę w dawce 0,5 mg ma dobę (164 pacjentów) lub rasagilinę w dawce 1 mg/dobę (149 pacjentów) i leczono przez 26 tygodni. W obu badaniach pierwotną miarą skuteczności była zmiana wartości wyjściowych w porównaniu do okresu leczenia w średniej liczbie godzin, gdy w ciągu dnia pacjent pozostawał w stanie „OFF” (faza hipokinetyczna) (ustalane na podstawie dobowych dzienniczków domowych wypełnianych przez 3 dni przed każdą wizytą, podczas której oceniano stan pacjenta).

W badaniu II średnia różnica w liczbie godzin w stanie „OFF” w porównaniu do placebo wynosiła

-0,78 h, 95% p.u. [-1,18, -0,39 h], p=0,0001. Średnie całkowite zmniejszenie czasu w stanie „OFF” było podobne w grupie otrzymującej entakapon (-0,80 h, 95% p.u. [-1,20, -0,41], p<0,0001) do obserwowanego w grupie otrzymującej 1 mg rasagiliny. W badaniu III średnia różnica w porównaniu do placebo wynosiła -0,94 h, 95% p.u. [-1,36, -0,51], p<0,0001. W grupie otrzymującej 0,5 mg rasagiliny również wystąpiła statystycznie istotna poprawa w porównaniu do placebo, ale stopień poprawy był mniejszy. Pewność tych wyników dla pierwotnego punktu końcowego oceny skuteczności potwierdzono w baterii dodatkowych modeli statystycznych i wykazano w trzech przedziałach populacji (ITT, wg protokołu badania i pacjentów, którzy uczestniczyli w całym badaniu).

Do wtórnych miar skuteczności zaliczano całkowitą ocenę poprawy przez badającego, punktację w podskali „Codziennych czynności” (Activities of Daily Living, ADL) w stanie „OFF” i oceny czynności motorycznych w skali UPDRS w stanie „ON” (faza hiperkinetyczna). Rasagilina dawała statystycznie istotne korzyści w porównaniu do placebo.

* 1. **Właściwości farmakokinetyczne**

Wchłanianie

Rasagilina jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenie w osoczu (Cmax) obserwuje się po około 0,5 godzinie. Bezwzględna dostępność biologiczna pojedynczej dawki rasagiliny wynosi około 36%. Pokarm nie wpływa na wartość Tmax rasagiliny, choć wartości Cmax i pole pod krzywą (AUC) ulegają zmniejszeniu o odpowiednio 60% i 20%, gdy produkt leczniczy jest przyjmowany z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu. Ponieważ wartość AUC nie ulega znaczącej zmianie, rasagilinę można podawać z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji po podaniu dożylnym pojedynczej dawki rasagiliny wynosi 243 l. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki rasagiliny znakowanej 14C wiązanie z białkami osocza wynosi około 60 do 70%.

Metabolizm

Rasagilina ulega nieomal całkowitej biotransformacji w wątrobie przed wydaleniem. Metabolizm rasagiliny przebiega dwoma głównymi szlakami: N-dealkilacji i (lub) hydroksylacji, w wyniku czego powstają: 1-aminoindan, 3-hydroksy-N-propargylo-1-aminoindan i 3-hydroksy-1-aminoindan. Badania *in vitro* wykazują, że obydwa szlaki metaboliczne rasagiliny zależą od układu cytochromu P450, a CYP1A2 jest głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rasagiliny. Wykazano również, że sprzęganie rasagiliny i jej metabolitów, w wyniku czego powstają glukuroniany, jest główną drogą eliminacji. Badania *ex vivo* i *in vitro* wykazały, że rasagilina nie jest ani inhibitorem ani induktorem głównych enzymów CYP450 (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Po podaniu doustnym rasagiliny znakowanej 14C eliminacja następowała głównie z moczem (62,6 %) i w mniejszym stopniu z kałem (21,8%), z całkowitym odzyskiem 84,4% dawki w ciągu 38 dni. Mniej niż 1% rasagiliny wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka rasagiliny ma charakter liniowy w zakresie dawkowania 0,5–2 mg u pacjentów z chorobą Parkinsona. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 0,6-2 godzin.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: U osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wartości AUC i Cmax były większe odpowiednio o 80% i 38%. U osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości AUC i Cmax były większe odpowiednio o 568% i 83% (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Charakterystyka właściwości farmakokinetycznych rasagiliny u osób z łagodnymi (CLkr 50-80 ml/min) i umiarkowanymi (CLkr 30-49 ml/min) zaburzeniami czynności nerek była podobna jak u zdrowych osób.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku (>65 lat) wiek ma niewielki wpływ na farmakokinetykę rasagiliny (patrz punkt 4.2).

* 1. **Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Rasagilina nie wykazała potencjalnego działania genotoksycznego *in vivo* oraz w kilku układach *in vitro* z użyciem bakterii lub hepatocytów. W obecności aktywacji metabolicznej rasagilina w stężeniach o silnej genotoksyczności nieosiągalnej w warunkach stosowania klinicznego, spowodowała zwiększenie aberracji chromosomalnych.

Rasagilina nie wykazała działania rakotwórczego u szczurów, gdy stężenie w ustroju było 84 – 339 razy większe od oczekiwanego stężenia w osoczu u ludzi przyjmujących dawkę 1 mg/dobę. U myszy zaobserwowano większą częstość występowania łącznie gruczolaka oskrzelikowego/pęcherzykowego oraz (lub) raka, gdy stężenie w ustroju było 144 – 213 razy większe od oczekiwanego stężenia w osoczu u ludzi przyjmujących dawkę 1 mg/dobę.

**6. DANE FARMACEUTYCZNE**

**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol

skrobia kukurydziana

preżelowana skrobia kukurydziana

krzemionka koloidalna bezwodna

kwas stearynowy

talk

* 1. **Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

* 1. **Okres ważności**

Blistry: 3 lata

Butelki: 3 lata

* 1. **Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30˚C.

* 1. **Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry

Blistry aluminium/aluminium zawierające po 7, 10, 28, 30, 100 lub 112 tabletek.

Blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze aluminium/aluminium zawierające po 10 x 1, 30 x 1, 100 x 1 tabletek.

Butelki

Butelka z białego polietylenu o wysokiej gęstości, z wieczkiem zabezpieczonym przed otwarciem przez dzieci lub bez wieczka, zawierająca 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

* 1. **Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holandia

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/977/001-010

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 styczeń 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 września 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEKS II**

**A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Pliva Croatia Ltd.

Prilaz baruna Filipovica 25

10000 Zagreb

Chorwacja

Teva Operations Poland Sp.z o.o.

ul. Mogilska 80

31-546 Kraków

Polska

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

**• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

**• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

**•** na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

**•** w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

|  |
| --- |
| **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  **PUDEŁKO TEKTUROWE Z BLISTREM** |

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rasagiline ratiopharm 1 mg, tabletki

rasagilina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 1 mg rasagiliny (w postaci mezylanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

|  |
| --- |
| **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA** |

Tabletka

7 tabletek

10 tabletek

28 tabletek

30 tabletek

100 tabletek

112 tabletek

10 x 1 tabletek

30 x 1 tabletek

100 x 1 tabletek

|  |
| --- |
| **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA** |

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

|  |
| --- |
| **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI** |

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

|  |
| --- |
| **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE** |

|  |
| --- |
| **8. TERMIN WAŻNOŚCI** |

Termin ważności (EXP)

|  |
| --- |
| **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA** |

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30˚C.

|  |
| --- |
| **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE** |

|  |
| --- |
| **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO** |

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holandia

|  |
| --- |
| **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** |

EU/1/14/977/001

EU/1/14/977/002

EU/1/14/977/003

EU/1/14/977/004

EU/1/14/977/005

EU/1/14/977/006

EU/1/14/977/008

EU/1/14/977/009

EU/1/14/977/010

|  |
| --- |
| **13. NUMER SERII** |

Nr serii (Lot)

|  |
| --- |
| **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUKCJA UŻYCIA** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A** |

Rasagiline ratiopharm

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**  **BLISTER** |

|  |
| --- |
| **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO** |

Rasagiline ratiopharm, 1 mg, tabletki

rasagilina

|  |
| --- |
| **2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO** |

Teva B.V.

|  |
| --- |
| **3. TERMIN WAŻNOŚCI** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. NUMER SERII** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. INNE** |

|  |
| --- |
| **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  **PUDEŁKO TEKTUROWE Z BUTELKĄ** |

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rasagiline ratiopharm 1 mg, tabletki

rasagilina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 1 mg rasagiliny (w postaci mezylanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

|  |
| --- |
| **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA** |

Tabletka

30 tabletek

|  |
| --- |
| **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA** |

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

|  |
| --- |
| **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI** |

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

|  |
| --- |
| **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE** |

|  |
| --- |
| **8. TERMIN WAŻNOŚCI** |

Termin ważności (EXP)

|  |
| --- |
| **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA** |

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30˚C.

|  |
| --- |
| **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE** |

|  |
| --- |
| **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO** |

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holandia

|  |
| --- |
| **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** |

EU/1/14/977/007

|  |
| --- |
| **13. NUMER SERII** |

Nr serii (Lot)

|  |
| --- |
| **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUKCJA UŻYCIA** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A** |

Rasagiline ratiopharm

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**  **ETYKIETA BUTELKI** |

|  |
| --- |
| **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO** |

Rasagiline ratiopharm 1 mg, tabletki

rasagilina

|  |
| --- |
| **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ** |

Każda tabletka zawiera 1 mg rasagiliny (w postaci mezylanu).

|  |
| --- |
| **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH** |

|  |
| --- |
| **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA** |

Tabletka

30 tabletek

|  |
| --- |
| **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA** |

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

|  |
| --- |
| **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI** |

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

|  |
| --- |
| **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE** |

|  |
| --- |
| **8. TERMIN WAŻNOŚCI** |

Termin ważności (EXP)

|  |
| --- |
| **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA** |

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

|  |
| --- |
| **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE** |

|  |
| --- |
| **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO** |

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holandia

|  |
| --- |
| **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** |

EU/1/14/977/007

|  |
| --- |
| **13. NUMER SERII** |

Nr serii (Lot)

|  |
| --- |
| **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUKCJA UŻYCIA** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A** |

Rasagiline ratiopharm

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Rasagiline ratiopharm, 1 mg, tabletki**

**rasagilina**

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.

- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.

* Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Rasagiline ratiopharm i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rasagiline ratiopharm
3. Jak przyjmować lek Rasagiline ratiopharm
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rasagiline ratiopharm
6. Zawartość opakowania i inne informacje

**1. Co to jest lek Rasagiline ratiopharm i w jakim celu się go stosuje**

Rasagiline ratiopharm zawiera substancję czynną rasagilinę i stosowany jest u dorosłych w leczeniu choroby Parkinsona. Można go podawać łącznie z lewodopą (innym lekiem stosowanym w leczeniu choroby Parkinsona) lub bez lewodopy.

W chorobie Parkinsona dochodzi do utraty komórek, które produkują dopaminę w mózgu. Dopamina pełni w mózgu rolę neuroprzekaźnika mającego wpływ na kontrolę ruchu. Rasagiline ratiopharm powoduje zwiększenie i utrzymanie stężenia dopaminy w tych obszarach.

**2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rasagiline ratiopharm**

**Kiedy nie przyjmować leku Rasagiline ratiopharm**

- jeśli pacjent ma uczulenie na rasagilinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- jeśli u pacjenta występują poważne zaburzenia czynności wątroby.

Podczas przyjmowania leku Rasagiline ratiopharm nie wolno przyjmować następujących leków:

- inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) (stosowanych na przykład w leczeniu depresji, choroby Parkinsona czy w jakichkolwiek innych wskazaniach), włączając w to leki i zioła wydawane bez recepty, na przykład ziele dziurawca.

- petydyny (silnego środka przeciwbólowego).

Musi upłynąć co najmniej 14 dni między zaprzestaniem stosowania leku Rasagiline ratiopharm a rozpoczęciem stosowania leków z grupy inhibitorów MAO lub petydyny.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rasagiline ratiopharmnależy omówić to z lekarzem

- jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek zaburzenia czynności wątroby

- jeśli u pacjenta występują niepokojące zmiany na skórze. Leczenie lekiem Rasagiline ratiopharm może zwiększać ryzyko raka skóry.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent lub jego bliscy zauważą u chorego nietypowe zachowania będące wynikiem nieodpartego impulsu, przymusu czy pragnienia wykonywania pewnych czynności, szkodliwych dla pacjenta lub innych osób. Takie zachowania zwane są zaburzeniami kontroli impulsów. U pacjentów przyjmujących Rasagiline ratiopharm i (lub) inne leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona obserwowano takie zachowania jak natręctwa, obsesyjne myśli, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepohamowane wydawanie pieniędzy, impulsywne zachowania, nadmierny popęd seksualny lub nasilone myśli i odczucia seksualne. Lekarz może zdecydować o dostosowaniu dawki lub odstawieniu leku (patrz punkt 4).

Lek Rasagiline ratiopharm może wywoływać senność oraz nagłe zasypianie podczas wykonywania codziennych czynności, szczególnie w przypadku jednoczesnego przyjmowania innych leków dopaminergicznych (stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona). Szczegółowe informacje znajdują się w punkcie: Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

**Dzieci i młodzież**

Stosowanie leku Rasagiline ratiopharm u dzieci i młodzieży nie jest zasadne. W związku z tym, nie zaleca się stosowania leku Rasagiline ratiopharm u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

**Lek Rasagiline ratiopharm a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje któryś z następujących leków:

* niektóre leki przeciwdepresyjne (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, trójpierścieniowe lub czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne),
* cyprofloksacynę – antybiotyk stosowany w zakażeniach,
* dekstrometorfan – lek przeciwkaszlowy,
* sympatykomimetyki takie, jak wchodzące w skład kropli do oczu, leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej podawane do nosa i doustnie oraz leki przeciw przeziębieniu zawierające efedrynę lub pseudoefedrynę.

Należy unikać jednoczesnego stosowania leku Rasagiline ratiopharm z lekami przeciwdepresyjnymi zawierającymi fluoksetynę lub fluwoksaminę.

Stosowanie leku Rasagiline ratiopharm można rozpocząć po upływie co najmniej 5 tygodni od zaprzestania podawania fluoksetyny.

Stosowanie fluoksetyny lub fluwoksaminy można rozpocząć po upływie co najmniej 14 dni od zaprzestania przyjmowania leku Rasagiline ratiopharm.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o paleniu tytoniu lub zamiarze zaprzestania palenia tytoniu. Palenie tytoniu może zmniejszyć ilość leku Rasagiline ratiopharm we krwi.

**Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, powinna unikać przyjmowania leku Rasagiline ratiopharm, ponieważ nie jest znane działanie leku Rasagiline ratiopharm na przebieg ciąży i nienarodzone dziecko.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Należy zasięgnąć porady lekarza przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdu i obsługi maszyn, ponieważ choroba Parkinsona i stosowanie leku Rasagiline ratiopharm mogą wpływać na zdolność wykonywania tych czynności. Lek Rasagiline ratiopharm może powodować zawroty głowy lub senność. Może również wywoływać epizody nagłego zasypiania.

Działania te bywają bardziej nasilone w przypadku przyjmowania innych leków stosowanych w leczeniu objawów choroby Parkinsona lub innych leków wywołujących senność, lub jeśli pacjent spożywa alkohol w trakcie stosowania leku Rasagiline ratiopharm. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizody nagłego zasypiania przed stosowaniem lub w trakcie przyjmowania leku Rasagiline ratiopharm, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn (patrz punkt 2).

**3. Jak przyjmować lek Rasagiline ratiopharm**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Rasagiline ratiopharm to 1 tabletka 1 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Lek Rasagiline ratiopharm można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rasagiline ratiopharm**

Jeśli pacjentowi wydaje się, że przyjął więcej tabletek leku Rasagiline ratiopharm niż zalecono, powinien natychmiast zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Należy zabrać ze sobą pudełko tekturowe/blister lub butelkę z lekiem Rasagiline ratiopharm, aby pokazać je lekarzowi lub farmaceucie.

Do objawów zgłaszanych po przedawkowaniu leku Rasagiline ratiopharm należały: nieznacznie euforyczny nastrój (lekka postać manii), skrajnie wysokie ciśnienie krwi i zespół serotoninowy (patrz punkt 4).

**Pominięcie przyjęcia leku Rasagiline ratiopharm**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć następną dawkę leku Rasagiline ratiopharm o zwykłej porze.

**Przerwanie przyjmowania leku Rasagiline ratiopharm**

Nie należy przerywać przyjmowania leku Rasagiline ratiopharm bez wcześniejszego uzgodnienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregoś z poniższych objawów **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.** Pacjent może wymagać pilnej porady medycznej lub leczenia:

* jeśli wystąpią u niego nietypowe zachowania, takie jak natręctwa, obsesyjne myśli, uzależnienie od hazardu, niepohamowane robienie zakupów lub wydawanie pieniędzy, impulsywne zachowania, nadmierny popęd seksualny lub nasilone myśli o seksie (zaburzenia kontroli impulsów, patrz punkt 2).
* jeśli widzi lub słyszy rzeczy, których nie ma (omamy).
* jeśli jednocześnie wystąpią któreś z następujących objawów: omamy, gorączka, niepokój ruchowy, drżenie i pocenie się (zespół serotoninowy).

**Należy skontaktować się z lekarzem**, jeśli pacjent zauważy podejrzane zmiany skórne, ponieważ podczas stosowania tego leku może występować zwiększone ryzyko raka skóry (czerniaka) (patrz punkt 2).

Inne działania niepożądane

*Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)*

* mimowolne ruchy ciała (dyskinezy),
* bóle głowy.

*Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)*

* bóle brzucha,
* upadek,
* alergia,
* gorączka,
* grypa,
* złe samopoczucie (osłabienie),
* ból szyi,
* ból w klatce piersiowej (dławica piersiowa),
* obniżenie ciśnienia krwi podczas wstawania z objawami przypominającymi zawroty głowy/uczucie pustki w głowie (niedociśnienie ortostatyczne),
* zmniejszone łaknienie (zmniejszony apetyt),
* zaparcia,
* suchość w jamie ustnej,
* nudności i wymioty,
* wzdęcia,
* nieprawidłowe wyniki badania krwi (leukopenia),
* bóle stawów,
* bóle mięśniowo-szkieletowe (bóle mięśniowo-kostne),
* zapalenie stawów,
* drętwienie i osłabienie mięśni ręki (zespół cieśni nadgarstka),
* zmniejszenie masy ciała,
* nietypowe sny,
* utrudniona koordynacja grup mięśni (zaburzenia równowagi),
* depresja,
* zawroty głowy,
* przedłużające się napięcie mięśni (dystonia),
* wyciek z nosa (katar, nieżyt nosa),
* podrażnienie skóry (zapalenie skóry),
* wysypka,
* przekrwienie oczu (zapalenie spojówek),
* nagłe parcie na mocz.

*Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)*

* udar mózgu,
* zawał mięśnia sercowego,
* wysypka w postaci pęcherzyków (wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa).

*Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych*

* podwyższone ciśnienie krwi,
* nadmierna senność,
* nagłe zasypianie.

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Rasagiline Ratiopharm**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu tekturowym, butelce lub blistrze po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30˚C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

**6. Zawartość opakowania i inne informacje**

**Co zawiera lek Rasagiline ratiopharm**

* Substancją czynną leku jest rasagilina. Każda tabletka zawiera 1 mg rasagiliny (w postaci mezylanu).
* Pozostałe składniki to: mannitol, krzemu dwutlenek koloidalny bezwodny, skrobia kukurydziana, preżelowana skrobia kukurydziana, kwas stearynowy, talk.

**Jak wygląda lek Rasagiline ratiopharm i co zawiera opakowanie**

Rasagiline ratiopharm ma postać białych lub prawie białych, okrągłych, płaskich tabletek, o skośnie ściętych brzegach, z napisem „GIL” i wytłoczoną poniżej cyfrą „1” po jednej stronie, gładkich po drugiej stronie.

Tabletki dostępne są w blistrach po 7, 10, 28, 30, 100 i 112 tabletek, w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze 10 x 1, 30 x 1, 100 x 1 tabletek lub w butelce zawierającej 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holandia

**Wytwórcy**

Pliva Croatia Ltd.

Prilaz baruna Filipovica 25

10000 Zagreb

Chorwacja

Teva Operations Poland Sp.z o.o.

ul. Mogilska 80,

31-546 Kraków,

Polska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  Tél/Tel: +32 38207373 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Тева Фарма ЕАД  Teл.: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 38207373 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel.: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf.: +45 44985511 | **Malta**  Teva Pharmaceuticals Ireland  L-Irlanda  Tel: +44 2075407117 |
| **Deutschland**  ratiopharm GmbH  Tel: +49 73140202 | **Nederland**  Teva Nederland B.V.  Tel: +31 8000228400 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  TEVA HELLAS A.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Laboratorios Davur, S.L.U.  Tel: +34 913873280 | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 223459300 |
| **France**  Teva Santé  Tél: +33 155917800 | **Portugal**  Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: +351 214767550 | |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +44 2075407117 | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Teva Pharma Iceland ehf.  Sími: +354 5503300 | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Teva Italia S.r.l.  Tel: +39 028917981 | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  TEVA HELLAS A.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 |  |

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}**.