

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasagilin Krka 1 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 mg:n rasagiliinia (rasagiliinihemitraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, hieman kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka läpimitta on 7 mm. Tabletissa voi olla tummempia täpliä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rasagilin Krka on tarkoitettu aikuisten idiopaattisen Parkinsonin taudin hoitoon joko yksinään (ilman levodopaa) tai yhdistelmähoitona (levodopan kanssa) potilailla, joilla on tilan vaihteluita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos rasagiliinia on 1 mg (yksi Rasagilin Krka –tabletti) kerran vuorokaudessa ilman levodopaa tai yhdessä sen kanssa.

Ikäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Rasagiliinin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Rasagiliinin käyttöä potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, pitää välttää. On noudatettava erityistä varovaisuutta aloitettaessa rasagiliinihoitoa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Rasagiliinihoito pitää lopettaa potilailla, joilla havaitaan lievän maksan vajaatoiminnan pahenevan kohtalaiseksi vajaatoiminnaksi (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Erityiset varotoimet eivät ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Pediatriset potilaat

Rasagilin Krka –valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää Rasagilin Krka -valmistetta pediatristen potilaiden Parkinsonin taudin hoitoon.

Antotapa

Suun kautta.

Rasagiliin Krka voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään vatsaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen hoito muilla monoamiinioksidaasin (MAO) estäjillä (myös itsehoitolääkkeillä ja rohdosvalmisteilla, kuten mäkikuismalla) tai petidiinillä (ks. kohta 4.5). Rasagiliinihoidon lopettamisen jälkeen on odotettava vähintään 14 vuorokautta ennen MAO-estäjillä tai petidiinillä tapahtuvan hoidon aloittamista.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rasagiliinin samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Rasagiliinin samanaikaista käyttöä fluoksetiin tai fluvoksamiinin kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.5). Fluoksetiinihoidon lopettamisen jälkeen on odotettava vähintään viisi viikkoa ennen rasagiliinihoidon aloittamista. Rasagiliinihoidon lopettamisen jälkeen on odotettava vähintään 14 vuorokautta ennen fluoksetiinilla tai fluvoksamiinilla tapahtuvan hoidon aloittamista.

Rasagiliinia ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti deksametorfaanin tai sympatomimeettisten lääkevalmisteiden kanssa, kuten nenän tai suun kautta annosteltavat nenän tukkoisuutta vähentävät valmisteet tai flunssalääkkeet, jotka sisältävät efedriiniä tai pseudoefedriiniä (ks. kohta 4.5).

Rasagiliinin ja levodopan samanaikainen käyttö

Koska rasagiliini voimistaa levodopan vaikutuksia, levodopan haittavaikutukset saattavat lisääntyä ja potilaalla ennestään olleet liikehäiriöt voivat pahentua. Levodopa-annoksen vähentäminen voi lievittää tätä haittavaikutusta.

Verenpaineen laskua on ilmoitettu, kun rasagiliinia on käytetty samaan aikaan levodopan kanssa. Parkinsonin tautia sairastavat ovat kävelyongelmiensa vuoksi erityisen alttiita hypotension haittavaikutuksille.

Dopaminergiset vaikutukset

Liiallinen päiväaikainen väsymys ja tahaton nukahtelu

Rasagiliini voi aiheuttaa päiväaikaista uneliaisuutta, raukeutta ja toisinaan myös tahatonta nukahtelua arkielämän toimien yhteydessä etenkin, jos sitä käytetään yhdessä muiden dopaminergisten lääkevalmisteiden kanssa. Potilaille on kerrottava tästä, ja heitä on kehotettava noudattamaan varovaisuutta auton ajon tai koneiden käytön yhteydessä rasagiliinihoidon aikana. Potilaiden, joilla on esiintynyt unisuutta ja/tai tahatonta nukahtelua, on vältettävä autolla ajamista ja koneiden käyttämistä (ks. kohta 4.7).

Hillitsemishäiriöt

Potilailla, joita hoidetaan dopamiiniagonisteilla ja/tai dopaminergisillä lääkkeillä, saattaa esiintyä hillitsemishäiriöitä. Niitä on ilmoitettu esiintyneen myös rasagiliinia saaneilla lääkkeen tultua markkinoille. Potilaiden tilaa on seurattava säännöllisesti, jotta hillitsemishäiriön kehittyminen huomattaisiin. Potilaille ja hoitajille on kerrottava hillitsemishäiriöihin liittyvistä käytösoireista, joita on

todettu rasagiliinia saaneilla potilailla. Näitä ovat pakkotoiminnot, pakkoajatukset, patologinen pelihimo, sukupuolisen halukkuuden lisääntyminen, sukupuolivietin ylenmääräinen voimakkuus, impulsiivinen käytös ja pakonomainen tuhlailu tai ostaminen.

Melanooma

Retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa todettiin, että rasagiliinin käyttö saattaa suurentaa melanooman riskiä etenkin potilailla, joiden rasagiliinialtistus kestää pidempään ja/tai joiden kumulatiivinen rasagiliiniannos on suurempi. Lääkäriin tulisi arvioida kaikki epäilyttävät ihomuutokset. Siksi potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos he havaitsevat uusia ihomuutoksia tai ihomuutoksia, joiden ulkonäkö on muuttunut.

Maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa rasagiliinihoitoa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Rasagiliinin käyttöä potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, pitää välttää. Rasagiliinihoito pitää lopettaa potilailla, joilla lievän maksan vajaatoiminnan havaitaan pahenevan kohtalaiseksi vajaatoiminnaksi (ks. kohta 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

MAO-estäjät

Rasagiliini on vasta-aiheista muiden MAO-estäjien (myös itsehoitolääkkeiden tai rohdosvalmisteiden, kuten mäkikuisman) kanssa, koska tällöin voi seurauksena olla ei-selektiivinen MAO-esto, joka saattaa johtaa hypertensiiviseen kriisiin (ks. kohta 4.3).

Petidiini

Vakavia haittavaikutuksia on raportoitu, kun on käytetty yhtäaikaaisesti petidiiniä ja MAO-estäjiä, myöskin selektiivistä MAO-B-estäjää. Rasagiliinia ei tule käyttää samanaikaisesti petidiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

Sympatomimeettiset aineet

MAO-estäjien ja sympatomimeettisten lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu yhteisvaikutuksia. Koska rasagiliini estää MAO-entsyymiä, sitä ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti sympatomimeettisten lääkkeiden kanssa, kuten nenän tai suun kautta annosteltavat nenän tukkoisuutta vähentävät valmisteet tai flunssalääkkeet, jotka sisältävät efedriiniä tai pseudoefedriiniä (ks. kohta 4.4).

Dekstrometorfaani

Dekstrometorfaanin ja ei-selektiivisten MAO-estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksista. Koska rasagiliini estää MAO-entsyymiä, sitä ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti deksstrometorfaanin kanssa (ks. kohta 4.4).

SNRI-lääkkeet/SSRI-lääkkeet/tri- ja tetrasykliset masennuslääkkeet

Rasagiliinin ja fluoksetiinin tai fluvoksamiinin samanaikaista käyttöä pitää välttää (ks. kohta 4.4).

Rasagiliinin ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) tai selektiivisten serotoniini-noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) yhtäaikainen käyttö kliinisissä tutkimuksissa, ks. kohta 4.8.

Vakavia haittavaikutuksia on raportoitu käytettäessä SSRI-lääkkeitä, SNRI-lääkkeitä, trisyklisiä tai tetrasyklisiä masennuslääkkeitä samanaikaisesti MAO-estäjien kanssa. Koska rasagiliini estää MAO-entsyymiä, masennuslääkkeiden käytössä on noudatettava varovaisuutta.

CYP1A2:n toimintaan vaikuttavat aineet

In vitro -aineenvaihduntatutkimuksissa on todettu, että sytokromi P450 1A2 (CYP1A2) on tärkein rasagiliinin aineenvaihduntaan vaikuttava entsyymi.

CYP1A2:n estäjät

Annettaessa samanaikaisesti rasagiliinia ja siprofloksasiinia (CYP1A2:n estäjä) rasagiliinin AUC lisääntyi 83 %. Samanaikainen rasagiliinin ja teofylliinin (CYP1A2:n substraatti) annostelu ei vaikuttanut kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan. Potentit CYP1A2-estäjät saattavat siis muuttaa rasagiliinin plasmapitoisuutta ja niiden annossa tulisi noudattaa varovaisuutta.

CYP1A2:n induorit

Tupakoivilla potilailla plasman rasagiliinipitoisuus voi olla alentunut CYP1A2-entsyymi-induktion vuoksi.

Muut sytokromi P450 -isoentsyymit

In vitro -tutkimukset osoittivat, että rasagiliini pitoisuudella 1 mikrog/ml (vastaa 160-kertaista keskimääräistä vakaan tilan pitoisuutta $C_{max} \sim 5,9-8,5$ ng/ml Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, mikä saavutetaan 1 mg:n toistuvalla rasagiliiniannostuksella) ei estänyt sytokromi P450-isoentsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP4A. Tulokset viittaavat siihen, että rasagiliinin terapeutiset pitoisuudet eivät todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta näiden entsyymien substraattien kanssa (ks. kohta 5.3).

Levodopa ja muut Parkinsonin taudin lääkkeet

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, jotka saivat rasagiliinia pitkäaikaisen levodopahoidon kanssa, levodopahoidolla ei todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta rasagiliinin puhdistumaan yhdistelmähoidossa.

Rasagiliinin ja entakaponin samanaikainen käyttö lisäsi rasagiliinin oraalista puhdistumaa 28 %.

Tyramiinin ja rasagiliinin yhteisvaikutus

Viiden tyramiiniaaltistustutkimuksen tulokset (vapaaehtoisilla ja Parkinson-potilailla) ja tulokset verenpaineen kotimittauksista ruokailun jälkeen (464 potilasta, jotka käyttivät 0,5 mg tai 1 mg rasagiliinia tai lumetta kerran vuorokaudessa levodopan kanssa kuuden kuukauden ajan ilman tyramiimirajoituksia) sekä tyramiinin ja rasagiliinin yhteisvaikutuksen puuttuminen kliinisissä tutkimuksissa, joissa ei ollut tyramiimirajoituksia, osoittavat, että rasagiliinia voidaan käyttää turvallisesti ilman ravinnon tyramiimirajoituksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja rasagiliinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi rasagiliinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei-kliiniset tiedot ovat osoittaneet rasagiliinin estävän prolaktiinin eritystä ja siten mahdollisesti maidoneritystä. Ei tiedetä, erittykö rasagiliini ihmisen rintamaitoon. Lääkkeen antamisessa imettäville äideille tulee noudattaa varovaisuutta.

Hedelmällisyys

Saatavana ei ole tietoja rasagiliinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Ei-kliinisten tietojen perusteella rasagiliini ei vaikuta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rasagiliinilla voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, jos potilaalla esiintyy unisuutta ja/tai tahatonta nukahtelua.

Potilaita on varoitettava käyttämästä vaarallisia koneita, kuten moottoriajoneuvoja, ennen kuin he ovat varmoja, ettei rasagiliinilla ole heihin haitallista vaikutusta.

Jos rasagiliinihoitoa saavalla potilaalla esiintyy unisuutta ja/tai tahatonta nukahtelua, potilasta on kehoitettava välttämään autolla ajamista ja sellaisia toimia, joissa heikentynyt tarkkaavaisuus voisi johtaa potilaan itsensä tai jonkun toisen vakavaan vammaan tai kuolemaan (esim. koneiden käyttö), kunnes potilas on käyttänyt rasagiliinia ja muita dopaminergisiä lääkkeitä riittävän kauan voidakseen arvioida, onko lääkityksellä haitallinen vaikutus hänen henkiseen ja/tai motoriseen toimintakykyynsä.

Jos hoidon missään vaiheessa potilaan uneliaisuus lisääntyy tai hänellä esiintyy tavallisesta poikkeavaa tahatonta nukahtelua arkielämän toimissa (esim. television katselu, autossa matkustaminen yms.), potilaan ei pidä ajaa autoa eikä tehdä mitään mahdollisesti vaarallisia toimia.

Jos potilaalla on esiintynyt unisuutta ja/tai tahatonta nukahtelua ennen rasagiliinin käytön aloittamista, hänen ei pidä ajaa autoa, käyttää koneita tai työskennellä korkeissa paikoissa hoidon aikana.

Potilaita on varoitettava rauhoittavien lääkevalmisteiden, alkoholin ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (esim. bentsodiatsepiinit, psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet) mahdollisista additiivisista vaikutuksista, jos niitä käytetään samanaikaisesti rasagiliinin kanssa tai jos samanaikaisesti käytetään plasman rasagiliinipitoisuutta suurentavia lääkkeitä (esim. siprofloksasiinia) (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat: pelkkää rasagiliinia käytettäessä päänsärky, masennus, huimaus ja flunssa (influenssa ja nuha); levodopan kanssa käytettynä liikehäiriöt, ortostaattinen hypotensio, kaatuminen, vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu sekä suun kuivuminen; ja molempien hoitojen yhteydessä selkä- ja niskakipu sekä nivelkipu. Lääkkeen käyttöä ei lopetettu tavallista useammin näiden haittavaikutusten takia.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu alla olevissa taulukoissa 1 ja 2 elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan käyttäen seuraavia määritelmiä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Monoterapia

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutuksia, joita raportoitiin esiintyvän useammin 1 mg vuorokaudessa rasagiliinia saaneilla potilailla lumelääkkeeseen vertailevissa tutkimuksissa.

Elinjärjestelmä	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
Infektiot		Influenssa		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)		Ihokarsinooma		
Veri ja imukudos		Leukopenia		
Immuunijärjestelmä		Allergia		
Aineenvaihdunta ja ravitus			Huonontunut ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		Depressio, Aistiharhat*		Hillitsemishäiriöt*
Hermosto	Päänsärky		Aivohalvaus	Serotoniinioireyhtymä*, Liiallinen päiväaikainen väsymys ja tahaton nukahtelu*
Silmät		Sidekalvotulehdus		
Kuulo ja tasapainoelin		Huimaus		
Sydän		Angina pectoris	Sydäninfarkti	
Verisuonisto				Korkea verenpaine*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nuha		
Ruoansulatuselimistö		Ilmavaivat		
Iho ja ihonalainen kudos		Dermatiitti	Rakkulaihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Muskuloskeetaalinen kipu, Niskakipu, Nivel-tulehdus		
Munaiset ja virtsatiet		Virtsamispakko		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, Huonovointisuus		
* Ks. valikoitujen haittavaikutusten kuvaus				

Yhdistelmähoito

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutuksia, joita raportoitiin esiintyvän useammin potilailla, joille annettiin rasagiliiniä 1 mg vuorokaudessa lumelääkkeeseen vertailevissa tutkimuksissa.

Elinjärjestelmä	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)			Ihomelanooma*	
Aineenvaihdunta ja ravitus		Huonontunut ruokahalu		
Psyykkiset häiriöt		Aistiharhat*, Poikkeavat unet	Sekavuus	Hillitsemishäiriöt*
Hermosto	Liikehäiriöt	Dystonia, Rannekanavaoireyhtymä, Tasapainohäiriö	Aivohalvaus	Serotoninioreyhtymä*, Läällinen päiväaikainen väsymys ja tahaton nukahtelu*
Sydän			Angina pectoris	
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio*		Korkea verenpaine*
Ruoansulatus-elimistö		Vatsakipu, Ummetus, Pahoinvointi ja oksentelu, Suun kuivuminen		
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihottuma		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, Niskakipu		
Tutkimukset		Laihtuminen		
Vammat ja myrkytykset		Kaatuminen		

* Ks. valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ortostaattinen hypotensio

Sokkoutetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa vaikeaa ortostaattista hypotensiota raportoitiin yhdellä tutkittavalla (0,3 %) rasagiliiniryhmässä (yhdistelmähoitotutkimuksissa), mutta ei yhdelläkään tutkittavalla lumeryhmässä. Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot viittaavat myös siihen, että ortostaattista hypotensiota esiintyy useimmiten rasagiliinihoidon kahden ensimmäisen kuukauden aikana, ja sen esiintyvyys laskee ajan myötä.

Korkea verenpaine

Rasagiliini on selektiivinen MAO-B-estäjä, eikä siihen ole liittynyt lisääntyneitä herkkyyttä tyramiinille suositellulla annoksella (1 mg/vrk). Sokkoutetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (monoterapia ja yhdistelmähoito) vaikeaa hypertensiota ei raportoitu yhdelläkään rasagiliiniryhmään kuuluneella tutkittavalla. Markkinoille tulon jälkeen potilailla, joita hoidettiin rasagiliinilla, on raportoitu kohonneeseen verenpaineeseen liittyviä tapauksia, mukaan lukien harvinaisia, vaikeita hypertensiiviseen kriisiin liittyviä tapauksia, jotka liittyivät tuntemattomissa määrin tyramiinia sisältävän ruoan nauttimiseen. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu yksi kohonneen verenpaineen tapaus potilaalla, joka oli käyttänyt silmään tarkoitettua vasokonstriktoria tetrahydropoliinihydrokloridia samanaikaisesti rasagiliinin kanssa.

Hillitsemishäiriöt

Yhdessä lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa raportoitiin yhdestä tapauksesta sukupuolivietin ylenmääräistä voimakkuutta. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen, mutta niiden yleisyys on tuntematon: pakkotoiminnot, pakonomainen ostaminen, dermatillomania, dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä, hillitsemishäiriö, impulsiivinen käytös, kleptomania, varastelu, pakkoajatukset, pakko-oireinen häiriö, stereotypiat, uhkapelien pelaaminen, patologinen pelihimo, sukupuolisen halukkuuden lisääntyminen, sukupuolivietin ylenmääräinen voimakkuus, psykoseksuaalinen häiriö, seksuaalisesti sopimaton käytös. Puolet raportoiduista hillitsemishäiriöistä arvioitiin vaikeiksi. Vain yksittäistapauksissa potilas ei ollut toipunut raportointivaiheessa.

Liiallinen päiväaikainen väsymys ja tahaton nukahtelu

Liiallista päiväaikaista väsymystä (hypersomniaa, letargiaa, sedaatiota, unikohtauksia, unisuutta, tahatonta nukahtelua) voi esiintyä potilailla, joita hoidetaan dopamiiniagonisteilla tai muilla dopaminergisillä lääkkeillä. Samanlaista liiallista päiväaikaista väsymystä on todettu rasagiliinia käyttävillä lääkkeen tultua markkinoille. Tapauksia, joissa rasagiliinia ja muita dopaminergisiä lääkevalmisteita saaneet potilaat ovat nukahtaneet kesken arkielämän toimien, on raportoitu. Monet näistä potilaista raportoivat unisuutta rasagiliinin ja muiden dopaminergisten lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä, mutta jotkut eivät olleet havainneet mitään varoittavia merkkejä, kuten liiallista uneliaisuutta, ja uskoivat olleensa virkeitä juuri ennen tapahtumaa. Joitakin näistä tapahtumista on raportoitu yli 1 vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta.

Hallusinaatiot

Parkinsonin taudin oireisiin kuuluvat aistiharhat ja sekavuus. Näitä oireita on havaittu myös Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joita on hoidettu rasagiliinilla sen markkinoille tulon jälkeen.

Serotoniinioireyhtymä

Rasagiliinin kliinisissä tutkimuksissa ei sallittu rasagiliinin samanaikaista käyttöä fluoksetiin tai fluvoksamiinin kanssa, mutta seuraavia masennuslääkkeitä ja annoksia voitiin käyttää: amitriptyliini ≤ 50 mg/vrk, tratsodoni ≤ 100 mg/vrk, sitalopraami ≤ 20 mg/vrk, sertraliini ≤ 100 mg/vrk ja paroksetiini ≤ 30 mg/vrk (ks. kohta 4.5).

Markkinoille tulon jälkeen potilailla, joita hoidettiin masennuslääkkeillä, meperidiinillä, tramadolilla, metadonilla tai propoksifeenillä samanaikaisesti rasagiliinin kanssa, on raportoitu mahdollisesti henkeä uhkaavia serotoniinioireyhtymätapauksia, joihin on liittynyt agitaatiota, sekavuutta, jäykkyyttä, kuumetta ja myoklonusta.

Pahanlaatuinen melanooma

Ihomelanooman ilmaantuvuus lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa oli 2/380 (0,5 %) 1 mg:n rasagiliinin ja levodopan yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä ja 1/388 (0,3 %) lumeryhmässä. Pahanlaatuisia melanomia raportoitiin myös markkinoille tulon jälkeen. Kaikki raportoidut tapaukset arvioitiin vaikeiksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Oireet

Rasagiliinin yliannostuksen seurauksena, annoksilla 3–100 mg, on raportoitu oireita, kuten hypomania, hypertensiivinen kriisi ja serotoniinioireyhtymä.

Yliannostus voi liittyä sekä MAO-A:n että MAO-B:n merkittävään estoon. Yhdellä 20 mg:n kerta-annoksella ja kymmenen vuorokauden 10 mg:n vuorokausiannoksella terveille vapaaehtoisille suoritetuissa tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset olivat lieviä tai kohtalaisia, eivätkä ne liittyneet rasagiliinilääkitykseen. Pitkäaikaista levodopahoitoa saavilla potilailla tehdyssä annoseskalaatiotutkimuksessa, jossa potilaille annettiin rasagiliinia 10 mg/vrk, raportoitiin ei-toivottuja sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia haittavaikutuksia (mm. korkea verenpaine ja posturaalinen hypotensio), jotka lakkasivat lääkeytyksen loputtua. Nämä oireet voivat muistuttaa ei-selektiivisten MAO-estäjien käytön yhteydessä havaittuja oireita.

Hoito

Mitään erityistä vastalääkettä ei ole olemassa. Yliannostustapauksissa potilaita tulee tarkkailla ja aloittaa sopiva oireenmukainen elintoimintoja tukeva hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: parkinsonismilääkkeet, MAO-B:n estäjät, ATC-koodi: N04BD02.

Vaikutusmekanismi

Rasagiliini on potenti, irreversibeli, selektiivinen MAO-B:n estäjä, joka voi aiheuttaa ekstrasellulaarisen dopamiinitason nousua striatumissa. Kohonnut dopamiinitaso ja siitä aiheutuva lisääntynyt dopaminerginen toiminta todennäköisesti saavat aikaan rasagiliinin dopaminergisten liikehäiriöiden malleissa todetun suotuisan vaikutuksen.

l-aminoindaani on tärkeä, aktiivinen metaboliitti, eikä se ole MAO-B:n estäjä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Rasagiliinin hoitoteho selvitettiin kolmessa tutkimuksessa: monoterapiahoitona tutkimuksessa I ja levodopahoitoon lisättynä tutkimuksissa II ja III.

Monoterapia:

Tutkimuksessa I, jossa ei ollut vaikuttavaa vertailulääkeainetta, yhteensä 404 potilaalle annettiin satunnaisesti lumelääkettä (138 potilasta), rasagiliinia 1 mg/vrk (134 potilasta) tai rasagiliinia 2 mg/vrk (132 potilasta) 26 viikon ajan.

Tässä tutkimuksessa tehokkuuden ensisijaisena mittarina oli muutos lähtötasolta käyttäen Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, osat I–III) -mittataulukkoa. Muutoksen keskiarvo lähtötasolta viikkoon 26 / kokeen päättymiseen (LOCF, Last Observation Carried Forward) oli tilastollisesti merkitsevä (UPDRS, osat I–III: rasagiliini 1 mg verrattuna lumeeseen -4,2, 95 % CI [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$; rasagiliini 2 mg verrattuna lumeeseen -3,6, 95 % CI [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$; UPDRS

Motor, osa II: rasagiliini 1 mg verrattuna lumeeseen -2,7, 95 % CI [-3,87, -1,55], $p < 0,0001$; rasagiliini 2 mg verrattuna lumeeseen -1,68, 95 % CI [-2,85, -0,51], $p = 0,0050$). Vaikutus oli selvä, vaikkakin pieni tässä potilasryhmässä, jonka sairaus oli lievä. Lääke vaikutti merkitsevästi ja suotuisasti elämänlaatuun (PD-QUALIF-asteikolla arvioitaessa).

Yhdistelmähoito:

Tutkimuksessa II potilaat satunnaistettiin ryhmiin, joissa heille annettiin lumelääkettä (229 potilasta) tai rasagiliinia 1 mg/vrk (231 potilasta) tai katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) estäjää entakaponia 200 mg yhdessä levodopan (LD)/dekarboksylaasi-estäjän kanssa (227 potilasta) 18 viikon ajan. Tutkimuksessa III potilaat saivat satunnaistetusti joko lumelääkettä (159 potilasta), rasagiliinia 0,5 mg/vrk (164 potilasta) tai rasagiliinia 1 mg/vrk (149 potilasta) 26 viikon ajan. Kummassakin tutkimuksessa tehokkuuden ensisijaisena mittarina oli hoitojakson vuorokauden aikana "OFF"-ajan tuntimäärän (määritetty "24-tuntin" kotipäiväkirjoista joita täytettiin 3 vuorokautta ennen jokaista arviointikäyntiä) muutos lähtötasolta.

Tutkimuksessa II "OFF"-ajan pituuden keskiarvossa lumelääkkeeseen verrattuna oli -0,78 tuntia, 95 %:n luottamusväli [-1,18, -0,39], $p = 0,0001$. "OFF"-ajan keskiarvon kokonaisväheneminen vuorokautta kohti oli entakaponiryhmässä (-0,80 tuntia, 95 %:n luottamusväli [-1,20, -0,41], $p < 0,0001$) samaa tasoa kuin 1 mg rasagiliinia saaneessa ryhmässä. Tutkimuksessa III muutoksen keskiarvo lumelääkkeeseen verrattuna oli -0,94 tuntia, 95 % CI [-1,36, -0,51], $p < 0,0001$. Rasagiliinia 0,5 mg saaneessa ryhmässä havaittiin myös tilastollisesti merkitsevä parannus lumelääkkeeseen verrattuna, mutta muutos oli suuruudeltaan vähäisempi. Näiden tulosten luotettavuus varmistettiin tilastollisten mallien avulla ja osoitettiin kolmella tavalla (ITT, per protocol ja tutkimuksen loppuun asti osallistuneiden koehenkilöiden avulla).

Toissijaisiin tehoa mittaaviin arviointeihin kuului tutkijan kokonaisarvio potilaan tilasta, osia päivittäisen toimintakyvyn arvioinnista (ADL), kun tila oli huonompi (OFF) ja UPDRS asteikon motoristen toimintojen osio, kun potilaan tila oli parempi (ON).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Rasagiliini imeytyy nopeasti saavuttaen huippupitoisuuden plasmassa (C_{max}) noin puolessa tunnissa. Yhden rasagiliiniannoksen hyötyosuus on noin 36 %.

Ruoka ei vaikuta rasagiliinin T_{max} -arvoon, vaikka C_{max} ja kokonaisaltistus (AUC) pienenevät, C_{max} noin 60 % ja AUC noin 20 %, kun lääke otetaan rasvaisen aterian yhteydessä. Koska vaikutus AUC:hen ei ole merkittävä, rasagiliinia voidaan ottaa ruoan yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Keskimääräinen jakaantumistilavuus yhden laskimoon annetun rasagiliiniannoksen jälkeen on 243 l. Rasagiliinin plasman proteiineihin sitoutuminen ^{14}C -merkityn rasagiliinin oraalisen annostelun jälkeen on noin 60–70 %.

Biotransformaatio

Rasagiliini metaboloituu lähes täydellisesti maksassa ennen elimistöä erittymistä. Rasagiliinin aineenvaihdunta etenee kahta pääreittiä: N-dealkylaatio ja/tai hydroksylaatio ja siinä syntyy seuraavia aineita: 1-aminoindaani, 3-hydroksi-N-propargyyli-1-aminoindaani ja 3-hydroksi-1-aminoindaani. *In vitro* -kokeet osoittavat, että rasagiliiniaineenvaihdunnan molemmat reitit ovat riippuvaisia sytokromi P450-järjestelmästä CYP1A2:n ollessa pääasiallinen rasagiliinin aineenvaihduntaan osallistuva isoentsyymi. Rasagiliinin ja sen aineenvaihduntatuotteiden konjugoitumisen havaittiin myös olevan tärkeä glukuronideja tuottava eliminaatioreitti.

Ex vivo- ja *in vitro* -kokeet ovat osoittaneet, ettei rasagiliini ole tärkeimpien CYP450 -entsyymien estäjä eikä indusori (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

¹⁴C-merkityn suun kautta annetun rasagiliinin eliminaatio tapahtui ensisijaisesti virtsaan (62,6 %) ja toissijaisesti ulosteiden mukana (21,8 %). Yhteensä 84,4 % annoksesta eliminoitui 38 vuorokauden pituisen jakson aikana. Alle 1 % rasagiliinista erittyy muuttumattomana virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Rasagiliinin farmakokinetiikka on lineaarista 0,5–2 mg:n annosalueella Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla. Terminaalinen puoliintumisaika on 0,6–2 tuntia.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joiden maksan toiminta oli lievästi heikentynyt, kasvoi AUC 80 % ja C_{max} 38 %. Potilailla, joiden maksan toiminta oli kohtalaisesti heikentynyt, AUC kasvoi 568 % ja C_{max} 83 % (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Rasagiliinin farmakokineettiset ominaisuudet potilailla, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt lievästi (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) tai kohtalaisesti (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min), olivat samanlaiset kuin terveillä koehenkilöillä.

Iäkkäät potilaat

Ikä ei juurikaan vaikuta rasagiliinin farmakokinetiikkaan iäkkäillä potilailla (> 65-vuotiailla) (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rasagiliinilla ei havaittu genotoksisia vaikutuksia *in vivo* eikä useissa *in vitro* -koejärjestelyissä, joissa käytettiin bakteereja tai maksasoluja. Kun koejärjestelyissä käytettiin metabolista aktivaatiota, rasagiliini lisäsi kromosomipoikkeavuuksia käytettäessä sytotoksisia pitoisuuksia, joihin ei päästä kliinisessä käytössä.

Rasagiliinilla ei ollut karsinogeenista vaikutusta rottiin käytettäessä systeemistä altistusta, joka oli 84–339 kertaa suurempi kuin ihmisellä 1 mg:n vuorokausiannoksella odotettavissa oleva plasma-altistus. Hiirillä todettiin tavallista enemmän ilmatiehyiden ja keuhkorakkuloiden adenoomia ja/tai karsinomia, kun systeeminen altistus oli 144–213 kertaa korkeampi kuin ihmisellä 1 mg:n vuorokausiannoksella odotettavissa oleva plasma-altistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Esigelatinoitu maissitärkkelys (tyyppi 1500)
Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)
Talkki (E553b)
Steariinihappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäisessä lämpöpainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lämpöpainopakkaus (alumiini (OPA/Alu/PVC)/alumiini): 14, 15, 28, 30 ja 112 tablettia, rasiassa.

Perforoitu kerta-annoslämpöpainopakkaus (alumiini (OPA/Alu/PVC)/alumiini): 14 x 1, 15 x 1, 28 x 1, 30 x 1 ja 112 x 1 tablettia, rasiassa.

Perforoitu kerta-annoslämpöpainopakkaus, kalenteripakkaus (alumiini (OPA/Alu/PVC)/alumiini): 14 x 1, 15 x 1, 28 x 1, 30 x 1 ja 112 x 1 tablettia, rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33185

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.11.2015

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 05.10.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.12.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Fimean (www.fimea.fi) verkkosivuilla.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasagilin Krka 1 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 1 mg rasagilin (som rasagilinhemitartrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita till nästan vita, runda, aningen bikonvexa tabletter, 7 mm i diameter, med avfasade kanter, eventuellt kan mörka prickar vara synliga.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rasagilin Krka är avsett för vuxna för behandling av idiopatisk Parkinsons sjukdom som monoterapi (utan levodopa) eller som tilläggsbehandling (med levodopa) till patienter med otillräcklig effekt av levodopa i slutet av dosintervall (end-of-dose-fluktuationer).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos rasagilin är 1 mg (en tablett Rasagilin Krka) en gång dagligen, att tas med eller utan levodopa.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Rasagilin är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Användning av rasagilin hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör undvikas. Försiktighet bör iakttas när behandling med rasagilin sätts in till patienter med mildt nedsatt leverfunktion. Om patienter med mildt nedsatt leverfunktion utvecklar måttligt nedsatt leverfunktion skall behandling med rasagilin avbrytas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga särskilda försiktighetsåtgärder är nödvändiga för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rasagilin Krka för barn och ungdomar har inte fastställts. Det finns ingen relevant användning av Rasagilin Krka för en pediatrik population för indikationen Parkinsons sjukdom.

Administreringssätt

För oral användning.

Rasagilin Krka kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med andra monoaminoxidas (MAO) hämmare, (inklusive receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel som t.ex. Johannesört) eller petidin (se avsnitt 4.5). Det skall vara ett uppehåll på minst 14 dagar mellan utsättandet av rasagilin och insättandet av behandling med MAO-hämmare eller petidin.

Gravt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig användning av rasagilin och andra läkemedel

Samtidig användning av rasagilin och fluoxetin eller fluvoxamin bör undvikas (se avsnitt 4.5). Minst fem veckor bör passera mellan avslutandet av behandlingen med fluoxetin och insättande av behandling med rasagilin. Minst 14 dagar bör passera mellan avslutandet av behandlingen med rasagilin och insättande av behandling med fluoxetin eller fluvoxamin.

Samtidig användning av rasagilin och dextrometorfan eller sympatomimetika av den typ som finns i avsvällande medel för näsa och svalg eller förkylningsläkemedel innehållande efedrin eller pseudoefedrin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av rasagilin och levodopa

Eftersom rasagilin förstärker effekterna av levodopa, kan biverkningarna av levodopa öka, och redan förekommande dyskinesi förvärras. Genom att minska dosen av levodopa kan denna biverkning för mildras.

Det har förekommit rapporter om hypotensiva effekter när rasagilin tas samtidigt med levodopa. Patienter med Parkinsons sjukdom är särskilt utsatta för biverkningar relaterade till hypotoni på grund av redan förekommande gångrubbningar.

Dopaminerga effekter

Överdriven sömnhet under dagtid och episoder av plötsliga sömnnattacker

Rasagilin kan ge upphov till dåsighet och somnolens under dagtid samt i vissa fall, i synnerhet om det används tillsammans med andra dopaminerga läkemedel, plötsliga sömnnattacker under vardagliga aktiviteter. Patienter måste informeras om detta och rådas att iaktta försiktighet i samband med framförande av fordon eller användning av maskiner under behandling med rasagilin. Patienter som har upplevt somnolens och/eller en episod av plötsliga sömnnattacker måste avstå från att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.7).

Impulskontrollstörningar

Impulskontrollstörningar kan uppträda hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller dopaminerga behandlingar. Liknande rapporter av impulskontrollstörningar har också inkommit efter marknadsintroduktion av rasagilin. Patienter bör regelbundet monitoreras för utvecklingen av impulskontrollstörningar. Patienter och vårdgivare ska göras uppmärksamma på de beteendesymtom på impulskontrollstörningar som observerades hos patienter som behandlats med rasagilin, inklusive fall med tvångsmässigt beteende, tvångstankar, patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, impulsivt beteende, tvångsmässigt spenderande eller köpande.

Melanom

En retrospektiv kohortstudie tydde på en eventuell ökad risk för melanom i samband med användning av rasagilin, särskilt hos patienter med längre exponeringstid och/eller med den högre kumulativa dosen av rasagilin. Alla misstänkta hudförändringar bör undersökas av en specialist. Patienter ska därför rådås att uppsöka läkare om en ny eller förändrad hudlesion identifieras.

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet bör iaktas när behandling med rasagilin påbörjas hos patienter med mild nedsatt leverfunktion. Användning av rasagilin till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör undvikas. Om patienter med mild leverfunktionsnedsättning utvecklar måttlig leverfunktionsnedsättning bör behandling med rasagilin avbrytas (se avsnitt 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

MAO-hämmare

Rasagilin är kontraindicerat tillsammans med andra MAO-hämmare (inklusive receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel som t.ex. Johannesört) då det finns risk för icke-selektiv MAO-hämning, vilket kan leda till hypertensiv kris (se avsnitt 4.3).

Petidin

Allvarliga biverkningar har rapporterats vid samtidig användning av petidin och MAO-hämmare, inklusive selektiva MAO-B-hämmare. Samtidig administrering av rasagilin och petidin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Sympatomimetika

Med MAO-hämmare har det förekommit rapporter om läkemedelsinteraktioner vid samtidig användning med sympatomimetika. På grund av den MAO-hämmande effekten av rasagilin rekommenderas inte samtidig administrering av rasagilin och sympatomimetika av den typ som finns i avsvällande medel för näsa och svalg eller förkylningsläkemedel innehållande efedrin eller pseudoefedrin (se avsnitt 4.4).

Dextrometorfan

Läkemedelsinteraktioner har rapporterats vid samtidig användning av dextrometorfan och icke-selektiva MAO-hämmare. Med hänsyn till den MAO-hämmande effekten av rasagilin rekommenderas inte samtidig administrering av rasagilin och dextrometorfan (se avsnitt 4.4).

SNRI/SSRI/tri- och tetracykliska antidepressiva medel

Samtidig användning av rasagilin och fluoxetin eller fluvoxamin bör undvikas (se avsnitt 4.4).

För samtidig användning av rasagilin med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)/selektiva serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) i kliniska prövningar, se avsnitt 4.8.

Allvarliga biverkningar har rapporterats vid samtidig användning av SSRI, SNRI, tricykliska- och tetracykliska antidepressiva medel, samt MAO-hämmare. Med anledning av den MAO-hämmande aktiviteten av rasagilin, bör därför antidepressiva läkemedel administreras med försiktighet.

Medel som påverkar aktiviteten hos CYP1A2

Metabolismstudier *in vitro* har indikerat att cytokrom P450 1A2 (CYP1A2) är det enzym som huvudsakligen är ansvarigt för metabolismen av rasagilin.

CYP1A2-hämmare

Samtidig administrering av rasagilin och ciprofloxacin (en CYP1A2-hämmare) ökade rasagilins AUC med 83 %. Samtidig administrering av rasagilin och teofyllin (ett CYP1A2-substrat) påverkade inte farmakokinetiken för någon av substanserna. Potenta CYP1A2-hämmare kan alltså påverka plasmanivåerna av rasagilin och bör administreras med försiktighet.

CYP1A2-inducerare

Det finns en risk att plasmanivåerna av rasagilin hos rökande patienter kan minska, på grund av induktion av det metaboliserande enzymet CYP1A2.

Andra cytokrom P450-isozymer

In vitro-studier visade att rasagilin vid en koncentration av 1 µg/ml (motsvarande en nivå som är 160 gånger den genomsnittliga C_{max} ~5,9–8,5 ng/ml hos patienter med Parkinsons sjukdom efter upprepade doser av 1 mg rasagilin), inte hämmade cytokrom P450-isozymer, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 och CYP4A. Resultaten visar att det är osannolikt att terapeutiska koncentrationer av rasagilin orsakar någon kliniskt relevant påverkan på substrat för dessa enzym (se avsnitt 5.3).

Levodopa och andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom

Hos patienter med Parkinsons sjukdom som får rasagilin som tilläggsbehandling till kronisk levodopabehandling sågs inga kliniskt signifikanta effekter på rasagilins clearance av levodopabehandlingen.

Samtidig administrering av rasagilin och entakapon ökade rasagilins orala clearance med 28 %.

Tyramin/rasagilin interaktion

Resultaten av fem belastningsstudier med tyramin (på frivilliga och patienter med Parkinsons sjukdom) visar tillsammans med resultaten av blodtrycksmätningar efter måltid i hemmet (av 464 patienter som behandlats med 0,5 eller 1 mg/dag rasagilin eller placebo, som tilläggsbehandling till levodopa under sex månader utan tyraminrestriktion) och det faktum att det inte finns några rapporter om tyramin/rasagilin-interaktioner från kliniska studier som har utförts utan tyraminrestriktion, antyder att rasagilin kan användas med säkerhet utan några dietrestriktioner avseende tyramin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av rasagilin av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av rasagilin under graviditet.

Amning

Icke-kliniska data indikerar att rasagilin hämmar prolaktinsekretionen och kan därmed påverka amningen. Det är inte känt om rasagilin utsöndras i modersmjölk hos människa. Försiktighet bör iaktas när rasagilin administreras till en ammande moder.

Fertilitet

Inga humandata angående effekten av rasagilin på fertilitet finns tillgängliga. Icke-kliniska data indikerar att rasagilin inte har någon effekt på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hos patienter som upplever somnolens/episoder av plötsliga sömnattacker kan rasagilin ha en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter bör uppmanas att vara försiktiga med hantering av maskiner där viss risk ingår, inklusive motorfordon, till dess att de är någorlunda säkra på att rasagilin inte har en negativ inverkan på dem.

Patienter som behandlas med rasagilin och upplever somnolens och/eller episoder av plötsliga sömnattacker måste informeras om att de ska avstå från att framföra fordon och delta i aktiviteter där nedsatt vakenhet kan leda till att de själva eller andra utsätts för risk för allvarlig skada eller dödsfall (t.ex. användning av maskiner), till dess att de har fått tillräcklig erfarenhet av rasagilin och andra dopaminerga läkemedel för att kunna bedöma huruvida det påverkar deras psykiska eller motoriska prestationsförmåga negativt.

Om ökad somnolens eller nya episoder av sömnattacker i samband med vardagliga aktiviteter (t.ex. tv-tittande, passagerare i bil osv.) uppkommer någon gång under behandlingen, bör patienterna inte framföra fordon eller delta i potentiellt farliga aktiviteter.

Patienter bör inte framföra fordon, använda maskiner eller arbeta på hög höjd under behandlingen, om de tidigare har upplevt somnolens och/eller somnat utan förvarning innan de börjat använda rasagilin.

Patienter bör varnas för eventuella additiva effekter av sederande läkemedel, alkohol eller andra medel som hämmar det centrala nervsystemet (t.ex. bensodiazepiner, antipsykotika, antidepressiva) i kombination med rasagilin, eller om de samtidigt tar läkemedel som ger upphov till förhöjda plasmanivåer av rasagilin (t.ex. ciprofloxacin) (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier på patienter med Parkinsons sjukdom var de vanligast rapporterade biverkningarna följande:

- vid monoterapi: huvudvärk, depression, yrsel, influensa och rinit.
- vid tilläggsbehandling till levodopabehandling: dyskinesi, ortostatisk hypotension, fall, buksmärter, illamående och kräkningar och muntorrhet.
- vid båda behandlingsregimerna: muskuloskeletal smärta som rygg- och nacksmärter, och ledsmärta.

Det fanns inget samband mellan dessa biverkningar och en ökad andel avbrutna behandlingar.

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna listas nedan i tabell 1 och 2 efter systemorganklass och frekvens enligt följande konventioner: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Monoterapi

Biverkningslistan i tabellform nedan innefattar biverkningar som rapporterades med en högre incidens i placebokontrollerade studier hos patienter som fick 1 mg rasagilin/dag.

Systemorganklass	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
Infektioner och infestationer		Influensa		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Hudcarcinom		
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni		
Immunsystemet		Allergi		
Metabolism och nutrition			Minskad aptit	
Psykiska störningar		Depression, Hallucinationer*		Impulskontrollstörningar*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		Cerebrovaskulär olycka	Serotonergt syndrom*, Överdriven sömnhet under dagtid och episoder av plötsliga sömnnattacker*
Ögon		Konjunktivit		
Öron och balansorgan		Yrsel		
Hjärtat		Angina pectoris	Hjärtinfarkt	
Blodkärl				Hypertoni*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Rinit		
Magtarmkanalen		Flatulens		
Hud och subkutan vävnad		Dermatit	Vesikulära bullösa utslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskuloskeletal smärta, Nacksmärtor, Artrit		
Njurar och urinvägar		Urinträngningar		
Allmänna symtom		Feber,		

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
och/eller symtom vid administreringsstället		Sjukdomskänsla		
*Se avsnittet Beskrivning av utvalda biverkningar				

Tilläggsbehandling

Biverkningslistan i tabellform nedan innefattar biverkningar som rapporterades med en högre incidens i placebokontrollerade studier hos patienter som fick 1 mg rasagilin/dag.

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Hudmelanom*	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit		
Psykiska störningar		Hallucinationer*, Onormala drömmar	Konfusion	Impulskontrollstörningar*
Centrala och perifera nervsystemet	Dyskinesi	Dystoni, Karpaltunnelsyndrom, Balansstörningar	Cerebrovaskulär olycka	Serotonergt syndrom*, Överdriven sömnhet under dagtid och episoder av plötsliga sömnnattacker*
Hjärtat			Angina pectoris	
Blodkärl		Ortostatisk hypotension*		Hypertoni*
Magtarmkanalen		Buksmärtor, Förstoppning, Illamående och kräkningar, Muntorrhet		
Hud och subkutan vävnad		Utslag		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, Nacksmärtor		
Undersökningar		Viktminskning		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall		
*Se avsnittet Beskrivning av utvalda biverkningar				

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ortostatisk hypotension

I blindade placebokontrollerade studier rapporterades allvarlig ortostatisk hypotension hos en patient (0,3 %) i rasagilingruppen (tilläggsstudier) och inte hos någon i placebogrupper. Kliniska provningsdata tyder även på att ortostatisk hypotension uppträder mest frekvent under de första två månaderna av behandling med rasagilin och tenderar att minska med tiden.

Hypertoni

Rasagilin hämmar selektivt MAO-B och är inte associerat med ökad tyraminkänslighet vid angiven dos (1 mg/dag). I blindade placebokontrollerade studier (monoterapi och tillägg) rapporterades inte svår hypertoni hos några patienter i rasagilingruppen. Efter marknadsintroduktion har fall av förhöjt blodtryck, inklusive sällsynta allvarliga fall av hypertensiv kris associerad med intag av okänd mängd tyraminrik mat, rapporterats hos patienter som tar rasagilin. Efter marknadsintroduktion förekom ett fall med förhöjt blodtryck hos en patient som använde den oftalmiska vasokonstriktorn tetrahydrozolinhydroklorid samtidigt med rasagilin.

Impulskontrollstörningar

Ett fall av hypersexualitet rapporterades i en placebokontrollerad monoterapistudie. Följande rapporterades med okänd frekvens efter marknadsintroduktion: tvångsmässigt beteende, tvångsmässigt shoppande, dermatillomani, dopamin dysreguleringsyndrom, impulskontrollstörning, impulsivt beteende, kleptomani, stöld, tvångstankar, tvångssyndrom, stereotypi, spelberoende, patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, psykosexuell störning, sexuellt opassande beteende. Hälften av de rapporterade fallen av impulskontrollstörningar bedömdes vara allvarliga. Det var endast i ett fåtal av de rapporterade fallen som personerna i fråga inte hade återhämtat sig när fallen rapporterades.

Överdriven sömnhet under dagtid och episoder av plötsliga sömnnattacker

Överdriven sömnhet under dagtid (hypersomni, letargi, sedering, sömnnattacker, somnolens, plötsliga sömnnattacker) kan förekomma hos patienter behandlade med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar. Ett liknande mönster med överdriven sömnhet under dagtid har rapporterats efter marknadsintroduktion av rasagilin. Fall där patienter behandlade med rasagilin och andra dopaminerga läkemedel har somnat i samband med vardagliga aktiviteter har rapporterats. Även om många av dessa patienter rapporterade att de upplevt somnolens vid behandling med rasagilin ihop med andra dopaminerga läkemedel, var det vissa som uppgav att de inte hade uppfattat några varningssignaler, t.ex. överdriven dåsigheit, utan trots att de varit alerta omedelbart före händelsen. Vissa av dessa händelser har rapporterats mer än ett år efter insättning av behandling.

Hallucinationer

Parkinsons sjukdom är associerad med symtom som hallucinationer och konfusion. Från erfarenheter efter introduktion på marknaden har dessa symtom också observerats hos patienter med Parkinsons sjukdom som behandlats med rasagilin.

Serotonergt syndrom

Kliniska provningar med rasagilin tillät inte samtidig användning av fluoxetin eller fluvoxamin med rasagilin, men följande antidepressiva läkemedel och doser var tillåtna i kliniska provningar med rasagilin: amitriptylin \leq 50 mg/dag, trazodon \leq 100 mg/dag, citalopram \leq 20 mg/dag, sertralin \leq 100 mg/dag och paroxetin \leq 30 mg/dag (se avsnitt 4.5).

Efter marknadsintroduktion har fall av potentiellt livshotande serotonergt syndrom associerade med agitation, konfusion, rigiditet, pyrexia och myokloni rapporterats av patienter behandlade med antidepressiva, meperidin, tramadol, metadon eller propoxyfen samtidigt med rasagilin.

Malignt melanom

Incidensen av hudmelanom i placebokontrollerade studier var 2/380 (0,5 %) i gruppen som fick 1 mg rasagilin som tilläggsbehandling till levodopa jämfört med 1/388 (0,3 %) i placebogrupper. Ytterligare

fall av malignt melanom rapporterades efter marknadsintroduktion. Dessa fall bedömdes som allvarliga i alla rapporter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Rapporterade symtom till följd av överdosering av rasagilin i doser inom intervallet 3 mg till 100 mg inkluderade hypomani, hypertensiv kris och serotonergt syndrom.

Överdoser kan associeras med en signifikant hämning av både MAO-A och MAO-B. I en studie på friska frivilliga gavs en singeldos á 20 mg och i en tiodagars studie på friska frivilliga gavs 10 mg/dag. Biverkningarna var milda eller måttliga och var inte relaterade till rasagilin-behandlingen. I en dosupptrappingsstudie där patienter med kronisk levodopa-behandling behandlades med 10 mg rasagilin/dag fanns rapporter om kardiovaskulära biverkningar (inklusive högt blodtryck och postural hypotension) som försvann efter att behandlingen avslutats. Dessa symptom kan likna dem som ses med icke-selektiva MAO-hämmare.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Vid fall av överdosering skall patienten övervakas och lämplig symptomatisk och understödande behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot Parkinsons sjukdom, monoaminoxidas-B hämmare, ATC-kod: N04BD02.

Verkningsmekanism

Rasagilin har visats vara en potent, irreversibel selektiv MAO-B-hämmare, som kan ge en ökning av extracellulära nivåer av dopamin i striatum. Den förhöjda dopaminnivån och den därav följande ökade dopaminerga aktiviteten medierar troligen de positiva effekterna av rasagilin som observerats i modeller av dopaminerg motorisk dysfunktion.

1-Aminoindan, är en aktiv huvudmetabolit, och den är inte en MAO-B-hämmare.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av rasagilin fastställdes i tre studier: som monoterapi i studie I och som tilläggsbehandling till levodopa i studie II och III.

Monoterapi:

I studie I randomiserades 404 patienter till placebobehandling (138 patienter), rasagilin 1 mg/dag (134 patienter) eller rasagilin 2 mg/dag (132 patienter) och behandlades i 26 veckor. Det fanns inget aktivt jämförelsepreparat.

I denna studie var den primära effektparametern förändring från utgångsvärdet i totalpoäng på Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, del I-III). Skillnaden mellan den genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet till studieslut vecka 26 (LOCF, Last Observation Carried Forward) var statistiskt signifikant (UPDRS, del I-III för rasagilin 1 mg jämfört med placebo -4,2, 95 % KI [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$, för rasagilin 2 mg jämfört med placebo -3,6, 95 % KI [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$, UPDRS Motor, del II; för rasagilin 1 mg jämfört med placebo -2,7, 95 % CI [-3,87, -1,55], $p < 0,0001$; för rasagilin 2 mg jämfört med placebo -1,68, 95 % CI [-2,85, -0,51], $p = 0,0050$). Effekten var tydlig trots att storleken på förändringen var liten i denna patientpopulation med lindrig sjukdom. Det sågs en signifikant och fördelaktig effekt på livskvalitet (mätt med PD-QUALIF skala).

Tilläggsbehandling:

I studie II randomiserades patienter till placebobehandling (229 patienter) eller rasagilin 1 mg/dag (231 patienter) eller katekol-O-metyltransferas (COMT) hämmare, entakapon, 200 mg intaget tillsammans med schemalagda doser av levodopa (L-dopa)/dekarboxylashämmare (227 patienter) och behandlades i 18 veckor. I studie III randomiserades patienter till placebobehandling (159 patienter), rasagilin 0,5 mg/dag (164 patienter), eller rasagilin 1 mg/dag (149 patienter) och behandlades i 26 veckor.

I båda studierna var den primära effektparametern förändring från utgångsvärde till behandlingsperiod av det genomsnittliga antalet timmar per dag som spenderats i "OFF"-läge (bestämt via "24-timmars" hemdagböcker som fyllts i 3 dagar före varje besök).

I studie II var den genomsnittliga skillnaden i antalet timmar spenderade i "OFF"-läge jämfört med placebo -0,78 tim, 95 % KI [-1,18, -0,39], $p = 0,0001$. Den genomsnittliga dagliga minskningen av "OFF"-tid i entakapongruppen (-0,8 tim, 95 % KI [-1,20, -0,41], $p < 0,0001$) var jämförelsebar med den som observerades i rasagilin 1 mg-gruppen. I studie III var den genomsnittliga skillnaden mot placebo -0,94 tim, 95 % KI [-1,36, -0,51], $p < 0,0001$. Det fanns också en statistiskt signifikant förbättring jämfört med placebo i rasagilin 0,5 mg-gruppen, men storleken av förbättringen var mindre. Tillförlitligheten av dessa data för det primära effektmåttet bekräftades med ytterligare en uppsättning statistiska modeller och demonstrerades i tre kohorter (ITT, per protokoll och patienter som fullföljt studien).

De sekundära effektparametrarna inkluderade den undersökande läkarens globala bedömning av förbättring, ADL-subskalan (Activities of Daily Living) vid "OFF"-perioder, och motorik enligt UPDRS vid "ON"-perioder. Rasagilin gav statistiskt signifikanta fördelar jämfört med placebo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rasagilin absorberas snabbt och når maximal plasmakoncentration (C_{max}) efter cirka 0,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten efter en singeldos rasagilin är cirka 36 %.

Föda påverkar inte rasagilins T_{max} , men C_{max} och exponeringen (AUC) minskar med cirka 60 % respektive 20 % när läkemedlet tas tillsammans med en fet måltid. Eftersom AUC inte påverkas väsentligt kan rasagilin tas med eller utan mat.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen efter en intravenös singeldos av rasagilin är 243 l. Plasmaproteinbindningsgraden efter en peroral singeldos av ¹⁴C-märkt rasagilin är cirka 60-70 %.

Metabolism

Rasagilin genomgår nästan fullständig biotransformation i levern innan den utsöndras. Rasagilins metabolism sker huvudsakligen via två vägar: N-dealkylering och/eller hydroxylering till: 1-aminoindan, 3-hydroxy-N-propargyl-1 aminoindan och 3-hydroxy-1-aminoindan. *In vitro*-försök visar att rasagilins båda metabolismvägar är beroende av cytokrom P450-systemet, med CYP1A2 som det primära isoenzymet involverat i metabolismen av rasagilin. Konjugering av rasagilin och dess metaboliter till glukuronider visade sig också vara en betydande metabolismväg.

Ex vivo- och *in vitro*-försök visar att rasagilin varken hämmar eller inducerar de primära CYP450-enzymerna (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Efter oral administrering av ¹⁴C -märkt rasagilin skedde elimineringen primärt via urinen (62,6 %) och sekundärt via faeces (21,8 %), med en total utsöndring av 84,4 % av dosen efter en 38-dagars period. Mindre än 1 % av rasagilin utsöndras oförändrat i urinen.

Linjäritet/Icke-linjäritet

Rasagilins farmakokinetik är dos-linjär inom ett intervall av 0,5-2 mg hos patienter med Parkinsons sjukdom. Dess terminala halveringstid är 0,6-2 timmar.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild nedsatt leverfunktion var AUC och C_{max} förhöjda med 80 % respektive 38 %. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, ökade AUC och C_{max} med 568 % respektive 83 % (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Rasagilins farmakokinetiska egenskaper hos patienter med mild (CL_{cr} 50-80 ml/min) och måttligt (CL_{cr} 30-49 ml/min) nedsatt njurfunktion liknade dem hos friska patienter.

Äldre

Ålder har liten påverkan på rasagilins farmakokinetik hos äldre (> 65 år) (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Rasagilin uppvisade inte någon genotoxisk potential *in vivo* och i flera *in vitro* system med användande av bakterier eller hepatocyter. I närvaro av metabolisk aktivering inducerade rasagilin en ökning av kromosomavvikelser vid koncentrationer med kraftig cytotoxicitet som inte kan uppnås vid klinisk användning.

Rasagilin var inte karcinogent i råttor vid systemexponering 84-339 gånger den förväntade plasma exponeringen hos människa vid dosen 1 mg/dag. I möss sågs ökad incidens av bronkiella/alveolära

adenom och/eller karcinom vid systemexponering 144-213 gånger den förväntade plasma exponeringen hos människa vid dosen 1 mg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Pregelatiniserad majsstärkelse (typ 1500)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Talk (E553b)
Stearinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium (OPA/Alu/PVC)/Aluminium blister: 14, 15, 28, 30 eller 112 tabletter, i en kartong.
Aluminium (OPA/Alu/PVC)/Aluminium perforerade endosblister: 14 x 1, 15 x 1, 28 x 1, 30 x 1 eller 112 x 1 tabletter, i en kartong.
Aluminium (OPA/Alu/PVC)/Aluminium perforerade endosblister, kalenderförpackning: 14 x 1, 15 x 1, 28 x 1, 30 x 1 eller 112 x 1 tabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33185

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06.11.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 05.10.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.12.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi.