

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasagiline Accord Healthcare 1 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 mg rasagiliinia (tartraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, viistoreunainen, halkaisijaltaan 7 mm:n tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverretty ”A486” ja jonka toinen puoli on sileä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rasagiline Accord Healthcare on tarkoitettu aikuisten idiopaattisen Parkinsonin taudin hoitoon joko yksinään (ilman levodopaa) tai yhdistelmähoitona (levodopan kanssa) potilaille, joilla on tilan vaihteluita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos rasagiliinia on 1 mg (yksi Rasagiline Accord Healthcare -tabletti) suun kautta kerran vuorokaudessa ilman levodopaa tai yhdessä sen kanssa.

Ääkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Erityiset varoitukset eivät ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Pediatriset potilaat

Rasagiline Accord Healthcare -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää Rasagiline Accord Healthcare -valmistettä pediaatristen potilaiden Parkinsonin taudin hoitoon.

Antotapa

Suun kautta.

Valmiste voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai muulloin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen hoito muilla monoamiinioksidaasin (MAO) estäjillä (myös itsehoitolääkkeillä ja luontaistuotteilla, 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

Rasagiliinilääkkeen samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Rasagiliinin samanaikaista käyttöä fluoksetiin tai fluvoksamiinin kanssa tulee 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 dekstrometorfaanin tai sympatomimeettisten lääkevalmisteiden kanssa, kuten nenän tai suun kautta annosteltavien, nenän tukkoisuutta vähentävien valmisteiden tai efedriiniä tai pseudoefedriiniä sisältävien flunssalääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Rasagiliinin ja levodopan samanaikainen käyttö

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

Verenpaineen on kerrottu laskeneen, 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 autolla ajon tai koneiden käytön yhteydessä rasagiliinihoidon aikana. Potilaiden, joilla on esiintynyt uneliaisuutta ja/tai tahatonta nukahtelua, on vältettävä autolla ajoa ja koneiden käyttöä (ks. kohta 4.7).

Potilailla, joita hoidetaan dopamiiniagonisteilla ja/tai dopaminergisillä lääkkeillä, saattaa esiintyä hillitsemishäiriöitä. Niitä on lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu esiintyneen myös rasagiliinilla. 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 pakko-oiminnat, pakkoajatukset, patologinen pelihimo, sukupuolisen halukkuuden lisääntyminen, sukupuolivietin ylenmääräinen voimakkuus, impulsiivinen käytös ja pakonomainen tuhlailu tai ostaminen.

Melanooma

Kliinisen kehitystyön aikana esiin tulleet melanoomatapaukset antavat aiheutta epäillä mahdollista yhteyttä rasagiliinin käyttöön. Kootun tutkimustiedon perustella itse Parkinsonin tauti, eikä mikään yksittäinen lääkevalmiste, saattaa olla yhteydessä suurentuneeseen ihosyöpäriskiin (ei pelkästään melanoomaan). Lääkärin tulisi arvioida kaikki epäilyttävät ihomuutokset.

Maksan vajaatoiminta

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei-selektiivisillä MAO-estäjillä on useita tunnettuja yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

MAO:n estäjät

Rasagiliinia ei saa antaa samanaikaisesti muiden MAO-estäjien (ei myöskään itsehoitolääkkeiden tai luontaistuotteiden, 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).

Sympatomimeetit

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-/SSRI-/tri- ja tetrasykliset masennuslääkkeet

Rasagiliinin ja fluoksetiinin tai fluvoksamiinin yhtäaikaista käyttöä tulee 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, katso 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 tulisi noudattaa 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 induktorit

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

Muut sytokromi P450:n isoentsyymit

In vitro -tutkimukset osoittivat, että rasagiliini pitoisuudella 1 µg/ml (vastaa 160-kertaista keskimääräistä pitoisuutta $C_{max} \sim 5,9 - 8,5$ ng/ml Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla 1 mg:n toistuvan rasagiliiniannostuksen jälkeen) 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.

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.

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

Tyramiinin ja rasagiliinin yhteisvaikutus

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

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 suositeltava välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei-kliniiset tutkimustiedot osoittavat rasagiliinin estävän prolaktiinin eritystä ja siten mahdollisesti maidoneritystä. Rasagiliinin erittymisestä äidinmaitoon ei tiedetä. Lääkkeen antamisessa imettäville äideille tulee noudattaa varovaisuutta.

Hedelmällisyys

Rasagiliinin mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Ei-kliniisissä tutkimuksissa ei ole nähty minkäänlaisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rasagiliinilla voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, jos potilaalla esiintyy uneliaisuutta 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 uneliaisuutta ja/tai tahatonta nukahtelua, potilasta on kehoitettava välttämään autolla ajoa ja sellaisia toimia, joissa heikentynyt tarkkaavaisuus voisi johtaa potilaan itsensä tai jonkun toisen vakavaan vammautumiseen 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 uneliaisuutta 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 klinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat: a) pelkkää rasagiliinia käytettäessä päänsärky, masennus, huimaus ja flunssa (influenssa ja nuha); b) levodopan kanssa käytettynä liikehäiriöt, ortostaattinen hypotensio, kaatuminen, vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu sekä suun kuivuminen; c) 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 elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien 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 ne haittavaikutukset, joita vertailevissa tutkimuksissa raportoitiin esiintyneen useammin rasagiliinia 1 mg:n vuorokaudessa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla.

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Influenssa (
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)		Ihokarsinooma		
Veri ja imukudos		Leukopenia		
Immuunijärjestelmä		Allergia		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Huonontunut ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		Depressio Aistiharhat*		Hillitsemishäiriöt*
Hermosto	Päänsärky		Aivohalvaus (0,7 % / 0 %)	Serotoniinioireyhtymä* Liiallinen päiväaikainen väsymys ja tahaton nukahtelu*
Silmät		Sidekalvotulehdus		
Kuulo- ja tasapainoelin		Huimaus		
Sydän		<i>Angina pectoris</i>	Sydäninfarkti	
Verisuonisto				Korkea verenpaine*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nuha		
Ruoansulatuselimistö		Ilmavaivat		
Iho ja ihonalainen kudos		Dermatiitti	Rakkulaihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Muskuloskeletaalinen kipu Niskakipu Niveltulehdus		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsamispakko		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume Huonovointisuus		

* Ks. Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Yhdistelmähoito

Alla olevassa taulukossa on lueteltu ne haittavaikutukset, joita vertailevissa tutkimuksissa raportoitiin esiintyneen useammin potilailla, joille annettiin rasagiliinia 1 mg vuorokaudessa, kuin lumelääkettä saaneilla.

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet			Ihomelanooma*	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Huonontunut ruokahalu		
Psyykkiset häiriöt		Aistiharhat* Poikkeavat unet	Sekavuus	<u>Hillitsemishäiriöt*</u>
Hermosto	Liikehäiriöt	Dystonia Rannekanavaoireyhtymä Tasapainohäiriö	Aivohalvaus	Serotoninioreyhtymä* Liiallinen päiväkainen väsymys ja tahaton nukahtelu*
Sydän			<i>Angina pectoris</i>	
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio*		<u>Korkea verenpaine*</u>
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu Ummetus Pahoinvointi ja oksentelu Suun kuivuminen		
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu Niskakipu		
Tutkimukset		Laihtuminen		
Vammat ja myrkytykset		Kaatuminen (

* Ks. Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

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:n estäjä, eikä siihen ole liittynyt lisääntynyttä 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, vakavia 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, tetrahydrosooliinihydrokloridia, samanaikaisesti rasagiliinin kanssa.

Hillitsemishäiriöt

Yhdessä lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa raportoitiin sukupuolivietin ylemmääräistä voimakkuutta yhdellä osallistujalla. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu rasagiliinin 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 vakaviksi. Vain yksittäistapauksissa potilas ei ollut toipunut raportointivaiheessa.

Liiallinen päiväaikainen väsymys ja tahaton nukahtelu

Liiallista päiväaikaista väsymystä (hypersomniaa, letargiaa, sedaatiota, unikohtauksia, uneliaisuutta, tahatonta nukahtelua) voi esiintyä potilailla, joita hoidetaan dopamiiniagonisteilla tai muilla dopaminergisillä lääkkeillä. Samanlaista liiallista päiväaikaista väsymystä on todettu rasagiliinia käyttävillä potilailla lääkkeen tultua markkinoille. Tapauksia, joissa rasagiliinia ja muita dopaminergisiä lääkevalmisteita saaneet potilaat ovat nukahtaneet kesken arkielämän toimien, on raportoitu. Monet näistä potilaista olivat raportoineet uneliaisuutta 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.

Aistiharhat

Parkinsonin taudin oireisiin kuuluvat aistiharhat ja sekavuus. Näitä oireita on havaittu myös Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joita on hoidettu rasagiliinilla tämän lääkeaineen tultua markkinoille.

Serotoniinioireyhtymä

Rasagiliinilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa ei sallittu rasagiliinin samanaikaista käyttöä fluoksetiin tai fluvoksamiinin kanssa, mutta seuraavien masennuslääkkeiden ja annosten käyttö sallittiin: 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 saaneiden ryhmässä ja 1/388 (0,3 %) lumeryhmässä. Pahanlaatuisia melanoomia on raportoitu myös rasagiliinin markkinoille tulon jälkeen. Kaikki raportoidut tapaukset arvioitiin vakaviksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Yliannostus voi mahdollisesti 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 liittyneet rasagiliinilääkitykseen. Pitkäaikaista levodopahoitoa saavilla potilailla tehdyssä annosta nostavassa tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin rasagiliinia 10 mg/vrk, raportoitiin sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia haittavaikutuksia (mm. korkea verenpaine ja posturaalinen hypotensio), jotka lakkasivat lääkityksen 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 ja irreversiibeli selektiivinen MAO-B:n estäjä, joka voi aiheuttaa ekstrasellulaarisen dopamiinitason nousua striatumissa. Kohonnut dopamiinitaso ja siitä aiheutuva lisääntynyt dopaminerginen toiminta todennäköisesti aikaansaavat rasagiliinin suotuisan vaikutuksen dopaminergisissa liikehäiriöissä. 1-Aminoindani 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 lumelääkkeeseen -4,2, 95 % CI [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$; rasagiliini 2 mg verrattuna lumelääkkeeseen -3,6, 95 % CI [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$), UPDRS Motor, osa II: 1 mg rasagiliinia verrattuna lumelääkkeeseen -2,7, 95 % CI [-3,87, -1,55], $p < 0,0001$; 2 mg rasagiliinia verrattuna lumelääkkeeseen -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).

Lisähoito

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) ja dekarboksylaasi-estäjän kanssa (227 potilasta) 18 viikon ajan.

Tutkimuksessa III potilaat saivat satunnaisesti 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 hoitjakson vuorokauden aikana ”OFF”-tilassa vietettyjen tuntien määrän (määritelty ”24-tunnin” kotipäiväkirjoista, joita täytettiin kolme vuorokautta ennen jokaista arviointikäyntiä) muutos lähtötasolta.

Tutkimuksessa II ero ”OFF”-tilassa vietettyjen tuntien määrän keskiarvossa lumelääkkeeseen verrattuna oli -0,78 h, 95 % CI [-1,18, -0,39], $p = 0,0001$. ”OFF”-ajan keskiarvon kokonaisväheneminen vuorokautta kohti oli entakaponiryhmässä (-0,80 h, 95 % CI [-1,20, -0,41], $p < 0,0001$) samaa tasoa kuin 1 mg rasagiliinia saaneessa ryhmässä. Tutkimuksessa III muutoksen keskiarvo lumelääkkeeseen verrattuna oli -0,94 h, 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). Rasagiliinista koitui tilastollisesti merkitsevää hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Rasagiliini imeytyy nopeasti saavuttaen huippupitoisuuden plasmassa (C_{max}) noin puolessa tunnissa. Yhden rasagiliiniannoksen absoluuttinen 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 ruokailun yhteydessä tai muulloin.

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, missä syntyy seuraavia aineita: 1-aminoindaani, 3-hydroksi-N-propargyyli-1-aminoindaani ja 3-hydroksi-1-aminoindaani. *In vitro* -kokeet osoittavat, että rasagiliinin aineenvaihdunnan 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 induktori (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joiden maksan toiminta oli lievästi heikentynyt, AUC kasvoi 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 lievästi (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja kohtalaisesti (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) heikentynyt, olivat samanlaiset kuin terveillä koehenkilöillä.

Iäkkäät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, 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. Metaboliittiaktivaatiota käytettäessä 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 korkeampi kuin ihmisellä 1 mg:n vuorokausiannoksella odotettavissa oleva plasma-altistus. Hiirillä todettiin tavallista enemmän ilmatiehyiden ja keuhkorakkuloiden adenoomia ja/tai karsinoomia, kun systeeminen altistus oli 144–213 kertaa korkeampi kuin ihmisellä 1 mg:n vuorokausiannoksella odotettavissa oleva plasma-altistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumsulfaattidihydraatti
Tärkkelys, esigelatinoitu (maissi)
Maissitärkkelys
Steariinihappo 50
Talkki

Sitruunahappo, vedetön
Kolloidinen vedetön piiksoidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaukset: Alumiini (OPA/Al/PVC) / Alumiiniläpipainopakkaukset, joissa 10, 28, 30, 56, 60 tai 100 tablettia.

Pullot: Valkoinen, pyöreä HDPE-pullo, jossa on lukkiutuva kaulaosa, ja valkoinen lieriön muotoinen kuiva-ainesäiliö, johon on kaiverrettu sinisellä: ”DO NOT EAT”. LDPE-korkki on valkoinen ja pyöreä, paikalleen painettava, avaamisen osoittava (sinetöity) korkki, jossa on lyhyt, avauksen yhteydessä poistettava repäisynauha, joka on kiinnitetty suljettuun korkkiin murrettavissa olevien, kapeiden muovisuikaleiden kautta. Pulloissa on 30, 100 tai 112 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33176

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.7.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.10.2019