

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasagilin Glenmark 1 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 1 mg rasagilin (som rasagilintartrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita till benvita, runda, platta tabletter med "771"präglat på ena sidan och "G" på andra sidan, cirka 8 mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rasagilin Glenmark är avsett för vuxna för behandling av idiopatisk Parkinsons sjukdom som monoterapi (utan levodopa) eller som tilläggsbehandling (med levodopa) hos patienter med end-of-dose-fluktuationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Äldre

Ingen dosjustering krävs 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 till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör undvikas. Försiktighet bör iaktas när behandling med rasagilin påbörjas hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Om patienter med mildt nedsatt leverfunktion utvecklar måttligt nedsatt leverfunktion ska behandling med rasagilin sättas ut (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 Glenmark för barn och ungdomar har inte fastställts. Det finns ingen relevant användning av Rasagilin Glenmark för en pediatrisk population för indikationen Parkinsons sjukdom.

Administreringssätt

För oral användning.

Rasagilin Glenmark kan tas med eller utan mat.

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 naturläkemedel, t.ex. johannesört) eller petidin (se avsnitt 4.5). Det måste gå minst 14 dagar mellan utsättning av rasagilin och insättning av behandling med MAO-hämmare eller petidin.

Kraftigt 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). Det ska gå minst 5 veckor mellan utsättning av fluoxetin och insättning av behandling med rasagilin. Det måste gå minst 14 dagar mellan utsättning av rasagilin och insättning 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 sömnattacker

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 sömnattacker 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 sömnattacker måste avstå från att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.7).

Impulskontrollstörningar (ICD)

Impulskontrollstörningar (ICD) kan uppstå hos patienter behandlade med dopaminagonister och/eller dopaminerga behandlingar. Liknande rapporter om ICD har också rapporterats med rasagilin efter godkännande för försäljning. Patienterna ska kontrolleras regelbundet för utveckling av impulskontrollstörningar. Patienter och vårdare ska göras uppmärksamma på de beteendesymtom vid impulskontrollstörningar som har observerats hos patienter behandlade med rasagilin, inklusive fall av

tvångsmässigt beteende, tvångstankar, patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, impulsbeteende och tvångsmässigt spenderande eller shopping.

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 hudlesionser ska bedömas av en specialist. Patienter ska därför rådask att uppsöka läkare om en ny eller förändrad hudlesion identifieras.

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet bör iakttagas när behandling med rasagilin påbörjas hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Användning av rasagilin till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör undvikas. Om patienterna progredierar från lätt till måttligt nedsatt leverfunktion bör rasagilin sättas ut (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 naturläkemedel, t.ex. johannesört) eftersom det kan finnas en risk för icke-selektiv MAO-hämning som kan leda till hypertensiva kriser (se avsnitt 4.3).

Petidin

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

Sympatomimetika

Det har förekommit rapporter om läkemedelsinteraktioner vid samtidig användning av MAO-hämmare och sympatomimetika. På grund av den MAO-hämmande aktiviteten hos rasagilin, rekommenderas inte samtidig administrering av rasagilin och sympatomimetika som de som finns i avsvällande läkemedel för näsa och svalg eller förkylningsläkemedel som innehåller efedrin eller pseudoefedrin (se avsnitt 4.4).

Dextrometorfan

Läkemedelsinteraktioner har rapporterats vid samtidig användning av dextrometorfan och icke-selektiva MAO-hämmare. På grund av den MAO-hämmande aktiviteten hos 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 studier, se avsnitt 4.8.

Allvarliga biverkningar har rapporterats vid samtidig användning av SSRI, SNRI, tricykliska/tetracykliska antidepressiva och MAO-hämmare. På grund av den MAO-hämmande aktiviteten hos rasagilin bör 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 för att plasmanivåerna av rasagilin kan vara minskad hos rökande patienter som en följd av induktion av det metaboliserande enzymet CYP1A2.

Andra cytokrom P450-isoenzymer

In vitro-studier visade att rasagilin vid en koncentration på 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-isoenzymer, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 och CYP4A. Dessa resultat indikerar att det inte är troligt att terapeutiska koncentrationer av rasagilin leder till någon kliniskt signifikant 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 oral clearance för rasagilin med 28 %.

Tyramin/rasagilin-interaktion

Resultaten av fem belastningsstudier med tyramin (på frivilliga och patienter med Parkinsons sjukdom) visar tillsammans med resultaten av blodtrycksmätningar i hemmet efter måltider (av 464 patienter behandlade med rasagilin 0,5 eller 1 mg/dag eller placebo som tilläggsbehandling till levodopa under 6 månader utan tyraminrestriktioner), och det faktum att det inte fanns några rapporter om interaktion tyramin/rasagilin i kliniska studier utförda utan tyraminrestriktion, indikerar att rasagilin kan användas med säkerhet utan kostrestriktioner 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 således påverka amningen.

Det är inte känt om rasagilin utsöndras i bröstmjölks 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 vid användning av maskiner som innebär viss risk, 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, buksmärtor, illamående och kräkningar och muntorrhet.
- vid båda behandlingsregimerna: muskuloskeletal smärta som rygg- och nacksmärtor, 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	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
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 sömnattacker*
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 och/eller symtom vid administreringsstället		Feber, 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 sömnattacker*
Hjärtat			Angina pectoris	
Blodkärl		Ortostatisk hypotension*		Hypertoni*
Magtarmkanalen		Buksmärtor, Förstopning, Illamående och kräkningar, Muntorrhet		
Hud och subkutan vävnad		Utslag		
Muskuloskeletala systemet och bindväv*		Artralgi, Nacksmärtor		
Undersökningar		Viktninskning		
Skador, förgiftningar och		Fall		

behandlings- komplikationer				
* 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 prövningsdata 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 att 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, dopamindysreguleringsyndrom, 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 sömnighet under dagtid och episoder av plötsliga sömnattacker

Överdriven sömnighet under dagtid (hypersomni, letargi, sederig, sömnattacker, somnolens, plötsliga sömnattacker) kan förekomma hos patienter behandlade med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar. Ett liknande mönster med överdriven sömnighet 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 dåsighet, utan trott 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 prövningar med rasagilin tillät inte samtidig användning av fluoxetin eller fluvoxamin med rasagilin, men följande antidepressiva läkemedel och doser var tillåtna i kliniska prövningar med

rasagilin: amitriptylin ≤ 50 mg/dag, trazodon ≤ 100 mg/dag, citalopram ≤ 20 mg/dag, sertralin ≤ 100 mg/dag och paroxetin ≤ 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 placebogruppen. 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 sjukvårdspersonalen uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom

Symtom rapporterade efter överdosering av rasagilin i doser mellan 3 mg och 100 mg inkluderade hypomani, hypertensiv kris och serotoninsyndrom.

Överdosering kan förknippas med signifikant hämning av både MAO-A och MAO-B. I en singeldosstudie fick friska frivilliga 20 mg/dag och i en tiodagarsstudie fick friska frivilliga 10 mg/dag. Biverkningarna var lätta till måttliga och hade inget samband med behandling med rasagilin. I en dosökningsstudie på patienter som stod på kronisk levodopabehandling och behandlades med rasagilin 10 mg/dag förekom rapporter om kardiovaskulära biverkningar (inklusive hypertoni och postural hypotoni) som försvann efter att behandlingen sattes ut. Dessa symtom kan likna dem som observerats med icke-selektiva MAO-hämmare.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Vid överdosering ska patienten övervakas och lämplig symtomatisk och understödande behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Rasagilin har visat sig vara en potent, irreversibel, selektiv MAO-B-hämmare som kan leda till en ökning av extracellulära nivåer av dopamin i striatum. Den förhöjda dopaminnivån och efterföljande ökning av dopaminerg aktivitet medierar troligen de gynnsamma effekter av rasagilin som setts i modeller av dopaminerg motorisk dysfunktion.

1-aminoindan är en aktiv huvudmetabolit och är inte en MAO-B-hämmare.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av rasagilin har fastställts 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 antingen placebo (138 patienter), rasagilin 1 mg/dag (134 patienter) eller rasagilin 2 mg/dag (132 patienter) och behandlades i 26 veckor. Det fanns inget aktivt jämförelseläkemedel.

I den här studien var det primära resultatmålet förändring från utgångsvärdet i totalpoäng på Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, del I-III). Skillnaden mellan den genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet till studieavslut 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 % KI [-3,87, -1,55], $p < 0,0001$; för rasagilin 2 mg jämfört med placebo -1,68, 95 % KI [-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 livskvalité (mätt med PD-QUALIF-skala).

Tilläggsbehandling

I studie II randomiserades patienter till antingen placebo (229 patienter) eller rasagilin 1 mg/dag (231 patienter) eller katekol-O-metyltransferas (COMT)-hämmaren, entakapon, 200 mg tillsammans med schemalagda doser av levodopa (L-dopa)/dekarboxylashämmare (227 patienter) och behandlades i 18 veckor. I studie III randomiserades patienter till antingen placebo (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 bedömningsbesök).

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 gruppen som fick rasagilin 1 mg. 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 gruppen som fick rasagilin 0,5 mg, men förbättringens omfattning var mindre. Robustheten för 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, poäng på ADL-subskalan (Activities of Daily Living) vid "OFF"-perioder, och motorik enligt UPDRS vid "ON"-perioder. Rasagilin visade 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 cirka 243 l. Plasmaproteinbindningsgraden efter en peroral singeldos av ^{14}C -märkt rasagilin är cirka 60-70 %.

Metabolism

Rasagilin genomgår nästan fullständig biotransformation i levern innan den utsöndras. Metabolismen av rasagilin sker huvudsakligen via två vägar: N-dealkylering och/eller hydroxylering till:

1-aminoindan, 3-hydroxi-N-propargyl-1-aminoindan och 3-hydroxi-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 visade sig också vara en betydande elimineringsväg för att ge glukoronider. *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 ^{14}C -märkt rasagilin skedde elimineringen primärt via urinen (62,6 %) och sekundärt via feces (21,8 %), med en total utsöndring av dosen på 84,4 % under en period på 38 dagar. Mindre än 1 % av rasagilin utsöndras oförändrat i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt 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 lätt (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

Icke kliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dos-toxicitet, 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 användning av bakterier eller hepatocyter. Vid metabolit 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
Citronsyra
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Stearinsyra
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterkartor: 18 månader

Burk: 15 månader

Hållbarhet efter det första öppnandet: 2 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterkartor: PVC/Alu/OPA-Alu-blister förpackade i kartonger innehållande 7, 10, 28, 30, 60, 100 eller 112 tabletter.

Burk: Vit HDPE-burk med eller utan barnskyddande PP-lock, med torkmedel (silicagelpåse), innehållande 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell,
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 53403

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-04-07/2020-07-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-07-15