

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasagilin STADA 1 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller rasaglintartrat motsvarande 1 mg rasagilin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita runda, platta, biplana tabletter med en diameter av 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rasagilin Stada 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 administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos rasagilin är 1 mg (en tablett Rasagilin Stada) 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 iaktas 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 nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrik population

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

Administreringssätt

För oral användning.

Rasagilin Stada 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 naturläkemedel 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.
- 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). 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 förhindras.

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

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, tvångsmässigt spenderande eller köpande.

Melanom

Under det kliniska utvecklingsprogrammet, föranledde förekomsten av fall av melanom antagandet om ett möjligt samband med rasagilin. Insamlade data tyder på att Parkinsons sjukdom, och inte något

speciellt läkemedel, är förenat med en högre risk för hudcancer (inte enbart melanom). Alla misstänkta hudförändringar bör undersökas av en specialist.

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet bör iakttas när behandling med rasagilin påbörjas hos patienter med milt 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).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

MAO-hämmare

Rasagilin är kontraindicerat tillsammans med andra MAO-hämmare (inklusive receptfria läkemedel och naturläkemedel som t.ex. Johannesört) då det finns risk för icke-selektiv MAO-hämning, vilket kan leda till hypertonisk 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-isoenzymer

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-isoenzymer, 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 enzymer (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 levodopa behandlingen.

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 sömnttacker 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 plasmaanivåer 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 konvention: 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		Muskuloskeletala 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, Förstoppning, Illamående och kräkningar, Muntorrhet		
Hud och subkutan vävnad		Utslag		
Muskuloskeletala systemet och bindväv*		Artralgi, Nacksmärtor		
Undersökningar		Viktminskning		

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Skador, 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 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 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, 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 sömnhet under dagtid och episoder av plötsliga sömnattacker

Överdriven sömnhet under dagtid (hypersomni, letargi, seder, sömnattacker, somnolens, plötsliga sömnattacker) 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 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 sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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.

Överdoserings 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 dosupptrappningsstudie 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-Aminondian, 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 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. 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 iso-enzymet 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 ^{14}C -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 halveringstid är 0,6-2 timmar.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med milt 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 milt (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 människor.

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

Cellulosa, mikrokristallin
Kolloidal, kiseldioxid, vattenfri

Natriumstärkelseglykolat
Povidon
Fosforsyra
Stearinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

42 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister: OPA/Al/PVC blister förpackningar med 28 eller 112 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52661

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-01-14
Datum för förnyat godkännande: 2020-11-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-06-16