

 2. januar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rasagilin ”Accord”, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

29704

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasagilin ”Accord”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 1 mg rasagilin (som rasagilintartrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter.

Hvide til offwhite runde, flade tabletter med facetslebne kanter (6,5 mm).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Rasagilin ”Accord” er indiceret hos voksne ved behandling af idiopatisk Parkinsons sygdom som monoterapi (uden levodopa) eller som supplerende behandling (med levodopa) hos patienter med end-of-dose-fluktuationer.

**4.2** **Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis rasagilin er 1 mg (en tablet Rasagilin ”Accord”) én gang dagligt til indtagelse med eller uden levodopa.

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at ændre dosis hos ældre patienter (se pk. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Rasagilin er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Brug af rasagilin til patienter med moderat nedsat leverfunktion bør undgås. Der bør udvises forsigtighed ved påbegyndelse af behandling med rasagilin hos patienter med let nedsat leverfunktion. I tilfælde af at patientens leverfunktion udvikler sig fra at være let nedsat til at være moderat nedsat, bør rasagilin seponeres (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ingen særlige forholdsregler for patienter med nedsat nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Rasagilin ”Accord” sikkerhed og virkning hos børn og unge er ikke klarlagt. Det er ikke relevant at anvende Rasagilin ”Accord” hos den pædiatriske population til indikationen Parkinsons sygdom

Administration

Oral anvendelse.

Rasagilin ”Accord” kan tages uafhængigt af sammen med mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med andre monoaminoxidase (MAO) hæmmere (herunder lægemidler og naturlægemidler købt i håndkøb, f.eks. perikon) eller pethidin (se pkt. 4.5). Der skal gå mindst 14 dage mellem seponering af rasagilin og påbegyndelse af behandling med MAO-hæmmere eller pethidin.

Alvorligt nedsat leverfunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Samtidig behandling med rasagilin sammen med andre lægemidler

Samtidig brug af rasagilin og fluoxetin eller fluvoxamin bør undgås (se pkt. 4.5). Der bør gå mindst fem uger mellem seponering af fluoxetin og påbegyndelse af behandling med rasagilin. Der bør gå mindst 14 dage mellem seponering af rasagilin og påbegyndelse af behandling med fluoxetin eller fluvoxamin.

Samtidig behandling med rasagilin og dextromethorfan eller sympatomimetika, såsom dem der findes i nasale og orale ekspektorantia, eller lægemidler mod forkølelser, der indeholder ephedrin eller pseudoephedrin (se pkt. 4.5).

*Samtidig behandling med rasagilin og levodopa*Eftersom rasagilin forstærker virkningen af levodopa, kan levodopas bivirkninger øges og allerede eksisterende dyskinesi forværres. Dosisreduktion af levodopa kan reducere denne bivirkning.

Der har været tilfælde af hypotensive bivirkninger, hvis rasagilin tages samtidig med levodopa. Patienter med Parkinsons sygdom er særligt sårbare over for hypotension pga. deres eksisterende gangforstyrrelser.

Dopaminerge virkninger

*Episoder med ekstrem daglig søvnighed (EDS, Excessive daytime sleepiness) og pludselig opstået søvn (SOS, sudden sleep onset)*

Rasagilin kan forårsage døsighed i løbet af dagen, somnolens og undertiden indsovning under daglige aktiviteter – især ved anvendelse sammen med andre dopaminerge lægemidler. Patienterne skal informeres om dette og rådes til at udvise forsigtighed, mens de fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med rasagilin. Patienter, som har oplevet somnolens og/eller en episode med pludselig opstået søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.7).

*Impulskontrolforstyrrelser*

Impulskontrolforstyrrelser kan forekomme hos patienter i behandling med dopaminagonister og/eller dopaminerg behandling. Der er også rapporteret om tilsvarende tilfælde af impulskontrolforstyrrelser med rasagilin efter markedsføringen. Patienterne bør kontrolleres regelmæssigt for udvikling af impulskontrolforstyrrelser. Patienterne og omsorgspersoner skal oplyses om de adfærdsmæssige symptomer på impulskontrolforstyrrelser, som er blevet observeret hos patienter i behandling med rasagilin, herunder tilfælde af tvangshandlinger, tvangstanker, ludomani, øget libido, hyperseksualitet, impulsiv adfærd og overdrevet indkøbsmønster.

Melanom

Et retrospektivt kohortestudie tydede på en mulig forhøjet risiko for melanom ved anvendelse af rasagilin, især hos patienter med en rasagilineksponering af længere varighed og/eller med højere kumulativ dosis af rasagilin. Enhver mistænkelig hudforandring bør vurderes af en speciallæge. Patienterne bør derfor rådes til at anmode om en medicinsk evaluering, hvis der identificeres en ny hudlæsion, eller hvis en eksisterende læsion ændrer sig.

Nedsat leverfunktion

Der bør udvises forsigtighed ved påbegyndelse af behandling med rasagilin hos patienter med let nedsat leverfunktion. Brug af rasagilin hos patienter med moderat nedsat leverfunktion bør undgås. I tilfælde af at patientens leverfunktion udvikler sig fra at være let nedsat til at være moderat nedsat, bør rasagilin seponeres (se pkt. 5.2).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Moa-hæmmere

Rasagilin er kontraindiceretsammen med andre MAO-hæmmere (herunder lægemidler og naturlægemidler i købt i håndkøb, f.eks. perikon), da der er risiko for non-selektiv MAO-hæmning, som kan føre til hypertensive kriser (se pkt. 4.3).

Pethidin

Der er rapporteret alvorlige bivirkninger ved samtidig brug af pethidin og MAO-hæmmere, herunder en anden selektiv MAO-B-hæmmer. Samtidig administration af rasagilin og pethidin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Sympatomemetika

Der er rapporteret lægemiddelinteraktioner ved samtidig brug af MAO-hæmmere og sympatomimetiske lægemidler. I betragtning af rasagilins MAO-hæmmende virkning anbefales det derfor ikke at administrere rasagilin samtidig med sympatomimetika såsom de, der findes i nasale og orale ekspektorantia, eller lægemidler mod forkølelser, som indeholder ephedrin eller pseudoephedrin (se pkt. 4.4).

Dextromethorfan

Der er rapporteret lægemiddelinteraktioner ved samtidig brug af dextromethorfan og non-selektive MAO-hæmmere. I betragtning af rasagilins MAO-hæmmende virkning, anbefales det derfor ikke at administrere rasagilin samtidig med dextromethorfan (se pkt. 4.4).

SNRI/SSRI/tri- og tetracykliske antidepressiva

Samtidig brug af rasagilin og fluoxetin eller fluvoxamin bør undgås (se pkt. 4.4).

Med hensyn til samtidig brug af rasagilin og selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI’ere)/selektive serotonin-/noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI’ere) i kliniske forsøg henvises der til pkt. 4.8.

Der er rapporteret alvorlige bivirkninger ved samtidig brug af SSRI’ere, SNRI’ere, tricykliske/tetracykliske antidepressiva og MAO-hæmmere. I betragtning af rasagilins MAO-hæmmende virkning bør antidepressiva derfor gives med forsigtighed.

Midler, der indvirker på CYP1A2-aktivitet

*In vitro* metaboliseringsstudier har indikeret, at cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) er det vigtigste enzym i metaboliseringen af rasagilin.

CYP1A2-hæmmere

Samtidig administration af rasagilin og ciprofloxacin (en hæmmer af CYP1A2) øgede rasagilins AUC med 83 %. Samtidig administration af rasagilin og teofyllin (et substrat af CYP1A2) påvirkede ikke farmakokinetikken for nogen af produkterne. Potente hæmmere af CYP1A2 kan dermed ændre plasmakoncentrationerne af rasagilin og bør anvendes med forsigtighed.

*CYP1A2-induktorer*

Der er risiko for, at plasmakoncentrationerne af rasagilin hos patienter, som er rygere, kan være nedsat på grund af induktion af det metaboliserende enzym CYP1A2.

Andre cytochrom P450-isoenzymer

*In vitro* studier viste, at rasagilin i en koncentration på 1 µg/ml (svarende til en koncentration, der er 160 gange højere end det gennemsnitlige Cmax ~ 5,9-8,5 ng/ml hos patienter med Parkinsons sygdom efter indtagelse af 1 mg rasaglin som multipel dosis) ikke hæmmede cytochrom P450-isoenzymer, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP4A. Disse resultater indikerer, at det er usandsynligt, at terapeutiske koncentrationer af rasagilin vil forårsage klinisk relevant påvirkning af substrater for disse enzymer (see section5.3).

Levodopa og andre lægemidler mod Parkinsons sygdom

Hos patienter med Parkinsons sygdom, der fik rasagilin i kombination med vedvarende behandling med levodopa sås ingen klinisk signifikant virkning af levodopa-behandlingen på rasagilin clearance.

Samtidig administration af rasagilin og entakapon øgede den orale clearance af rasagilin med 28 %.

*Tyramin/rasagilin-interaktion:*

Resultater fra fem challenge-studier med tyramin (raske frivillige og patienter med Parkinsons sygdom) og resultaterne af blodtryksmålinger foretaget hjemme efter måltider (464 patienter i behandling med 0,5 eller 1 mg rasagilin daglig eller placebo som supplerende behandling med levodopa i seks måneder uden restriktioner i tyraminindtagelsen) samt det faktum, at der ikke blev rapporteret tyramin/rasagilin-interaktion i kliniske studier gennemført uden restriktioner i tyraminindtagelsen, indikerer, at det er sikkert at tage rasagilin uden at begrænse indtagelsen af tyramin i kosten.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af rasagilin til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør rasagilin undgås under graviditeten.

Amning

Prækliniske data indikerer, at rasagilin hæmmer prolaktinsekretionen og derfor kan hæmme mælkeproduktionen. Det vides ikke, om rasagilin udskilles i human modermælken. Der bør udvises forsigtighed, når rasagilin administreres til ammende kvinder.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om virkningen af rasagilin på fertiliteten. Prækliniske data indikerer, at rasagilin ikke har nogen virkning på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Hos patienter der oplever somnolens/episoder med pludseligt opstået søvn, kan rasagilin i væsentlig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Patienter bør tilrådes forsigtighed ved betjening af maskiner, herunder også bilkørsel eller motorcykelkørsel, indtil de er forholdsvis sikre på, at rasagilin ikke påvirker dem ugunstigt.

Patienter, der behandles med rasagilin og udviser somnolens og/eller episoder med pludselig opstået søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller foretage aktiviteter, hvor nedsat årvågenhed kan udsætte dem selv eller andre for risiko for alvorlige kvæstelser eller død (f.eks. betjening af maskiner), indtil de har opnået tilstrækkelig erfaring med rasagilin og andre dopaminerge lægemidler til at vurdere, om lægemidlerne forringer deres mentale og/eller motoriske funktionsevne.

Hvis der på noget tidspunkt under behandlingen opleves øget somnolens eller nye episoder med indsovning under daglige aktiviteter (f.eks. når de ser fjernsyn, som bilpassager osv.), må patienterne ikke føre motorkøretøj eller deltage i potentielt farlige aktiviteter.

Patienterne må ikke føre motorkøretøj, betjene maskiner eller arbejde i højder under behandlingen, hvis de tidligere har oplevet somnolens og/eller er faldet i søvn uden forvarsel før brugen af rasagilin.

Patienterne skal advares om mulige additive effekter af sederende lægemidler, alkohol eller andre sedativer, der indvirker på centralnervesystemet (f.eks. benzodiazepiner, antipsykotika, antidepressiva) i kombination med rasagilin, eller om samtidig indgift af lægemidler, der øger rasagilins plasmakoncentration (f.eks. ciprofloxacin) (se pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofil

I kliniske studier af patienter med Parkinsons sygdom var de hyppigst rapporterede bivirkninger: hovedpine, depression, vertigo og influenza (influenza og rhinitis) i monoterapi; dyskinesi, ortostatisk hypotension, fald, mavesmerter, kvalme og opkastning samt tør mund ved supplerende behandling med levodopa; smerter i knogler, led og muskler som ryg- og halssmerter og artralgi i begge regimener. Disse bivirkninger blev ikke forbundet med en øget seponering af lægemidler.

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkningerne er angivet nedenfor i tabel 1 og 2 i henhold til systemorganklasse og hyppighed med følgende konventioner: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

*Monoterapi*

Nedenstående tabel over bivirkninger blev indberettet med en højere incidens i placebokontrollerede undersøgelser hos patienter i behandling med 1 mg rasagilin dagligt.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig**  | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Influenza |  |  |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** |  | Hudkarcinom |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | Leukopeni |  |  |
| **Immunsystemet** |  | Allergisk reaktion |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | Nedsat appetit  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Depression Hallucinationer\* |  | Impulskontrolforstyr­relser\* |
| **Nervesystemet** | Hovedpine |  | Cerebrovaskulært tilfælde | Serotoninsyndrom\*, Episoder med ekstrem daglig søvnighed (EDS) og pludselig opstået søvn (SOS)\* |
| **Øjne** |  | Conjunctivities |   |  |
| **Øre og labyrint** |  | Vertigo |  |  |
| **Hjerte** |  | Angina pectoris  | Myokardieinfarkt  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  |  | Hypertension\*  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Rhinitis  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Flatulens  |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Dermatitis  | Vesikulobulbært udslæt |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Muskuloskeletale smerter Nakkesmerter Artritis  |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  | Pludseligt opstået vandladnings­trang |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet** |  | Feber Utilpashed  |  |  |
| \*Se punktet med beskrivelse af udvalgte bivirkninger |

*Kombinationsbehandling*

Nedenstående tabel omfatter bivirkninger, der blev indberettet med en højere forekomst i placebokontrollerede studier hos patienter i behandling med 1 mg rasagilin daglig.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig**  | **Ikke kendt** |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** |  |  | Hudmelanom\* |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Nedsat appetit |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Hallucinationer\* Abnorme drømme | Forvirring  | Impulskontrolforstyrrelser\* |
| **Nervesystemet** | Dyskinesi | Dystoni Karpaltunnelsyndrom Balanceforstyrrelser | Cerebrovaskulært tilfælde | Serotoninsyndrom\*, Episoder med ekstrem daglig søvnighed (EDS) og pludselig opstået søvn (SOS)\* |
| **Hjerte** |  |  | Angina pectoris |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Ortostatisk hypotension\* |  | Hypertension\* |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Mavesmerter Forstoppelse, Kvalme og opkastning Mundtørhed  |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt |  |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Artralgi Nakkesmerter |  |  |
| **Undersøgelser** |  | Vægttab |  |  |
| **Traumer,** **forgiftninger og behandlingskompli­kationer** |  | Faldulykker |  |  |
| \*Se punktet med beskrivelse af udvalgte bivirkninger |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Ortostatisk hypotension*

I blindede placebokontrollerede studier blev der rapporteret om alvorlig ortostatisk hypotension hos en forsøgsperson (0,3 %) i rasagilin-armen (kombinationsstudier) og ingen i placebo-armen. Kliniske forsøgsdata antyder yderligere, at ortostatisk hypotension forekommer hyppigst i de første to måneder af behandlingen med rasagilin og har tendens til at reduceres med tiden.

*Hypertension*

Rasagilin hæmmer selektivt MAO-B og er ikke forbundet med øget følsomhed over for tyramin ved den indicerede dosis (1 mg/dag). I blindede placebokontrollerede studier (mono- og kombinationsterapi) blev der ikke rapporteret om alvorlig ortostatisk hypotension hos nogen forsøgspersoner i rasagilin-armen. Efter markedsføringen er der rapporteret om tilfælde af forhøjet blodtryk inkl. sjældne alvorlige tilfælde af hypertensiv krise, som forbindes med indtagelse af en ukendt mængde føde med et højt tyraminindhold, hos patienter i behandling med rasagilin.

Efter markedsføringen er der rapporteret ét tilfælde af forhøjet blodtryk hos en patient, som anvendte den oftalmiske vasokonstriktor tetryzolinhydrochlorid samtidig med rasagilin.

*Impulskontrolforstyrrelser*

Der er rapporteret om et tilfælde af hyperseksualitet i monoterapi i et placebokontrolleret studie. Følgende blev rapporteret efter markedsføringen med ukendt hyppighed: tvangshandlinger, overdrevent indkøbsmønster, dermatillomani, dopamin-dysreguleringssyndrom, impulskontrolforstyrrelser, impulsiv adfærd, kleptomani, tyveri, tvangstanker, obsessiv-kompulsiv tilstand, stereotypi, gambling, ludomani, øget libido, hyperseksualitet, psykoseksuel lidelse, upassende seksuel adfærd. Halvdelen af de rapporterede tilfælde med impulskontrolforstyrrelser blev vurderet som værende alvorlige. Kun enkelte af de rapporterede tilfælde var ikke i bedring på rapporteringstidspunktet.

*Episoder med ekstrem daglig søvnighed (EDS, Excessive daytime sleepiness)) og pludselig opstået søvn (SOS, sudden sleep onset)*

Ekstrem daglig søvnighed (hypersomni, letargi, sedation, søvnanfald, somnolens, pludselig opstået søvn) kan forekomme hos patienter i behandling med dopaminagonister og/eller anden behandling med dopaminerg virkning. Der er rapporteret om et lignende mønster med ekstrem daglig søvnighed med rasagilin efter markedsføringen.

Der er rapporteret om tilfælde med patienter, der blev behandlet med rasagilin og andre lægemidler med dopaminerg virkning, der faldt i søvn, mens de udførte daglige aktiviteter. Selvom mange af disse patienter rapporterede om somnolens, mens de var i behandling med rasagilin sammen med andre lægemidler med dopaminerg virkning, bemærkede nogle, at de ikke fik forvarsler, som f.eks. ekstrem døsighed og var af den opfattelse, at de var opmærksomme før hændelsen. Nogle af disse hændelser er rapporteret mere end 1 år efter påbegyndelse af behandlingen.

*Hallucinationer*

Parkinsons sygdom er forbundet med symptomer som hallucinationer og forvirring. Efter markedsføring er disse symptomer også blevet observeret hos patienter med Parkinsons sygdom, som blev behandlet med rasagilin.

*Serotoninsyndrom*

I de kliniske forsøg med rasagilin var samtidig brug af fluoxetin eller fluvoxamin ikke tilladt, men det var tilladt at anvende følgende antidepressiva og doser: amitriptylin ≤ 50 mg daglig, trazodon ≤ 100 mg daglig, citalopram ≤ 20 mg daglig, sertralin ≤ 100 mg daglig og paroxetin ≤ 30 mg daglig (se pkt. 4.5).

Efter markedsføringen er der rapporteret om tilfælde af potentielt livstruende serotoninsyndrom, som forbindes med agitation, forvirring, rigiditet, pyreksi og myoklonus af patienter, der var i behandling med antidepressiva, meperidin, tramadol, methadon eller propoxyphen samtidig med rasagilin.

*Malignt melanom*

Incidensen af hudmelanom i placebokontrollerede kliniske studier var 2/380 (0,5 %) i gruppen, der blev behandlet med 1 mg rasagalin i kombination med levodopa vs. incidensen på 1/388 (0,3 %) i placebogruppen. Der blev rapporteret om flere tilfælde med malignt melanom efter markedsføringen. Disse tilfælde blev betragtet som alvorlige i alle rapporter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

De symptomer, der er rapporteret efter overdosering af Rasagilin ”Accord” i doser fra 3 mg til 100 mg inkluderer hypomani, hypertensive kriser og serotoninsyndrom.

Overdosering kan være forbundet med signifikant hæmning af både MAO-A og MAO-B. I et enkeltdosisstudie fik raske frivillige 20 mg daglig, og i et 10 dages studie fik raske frivillige 10 mg daglig. Bivirkningerne var milde eller moderate og ikke relaterede til rasagilin-behandlingen. I en undersøgelse med stigende dosis til patienter i kronisk levodopa-behandling med 10 mg rasagilin daglig blev der rapporteret kardiovaskulære bivirkninger (inklusive hypertension og ortostatisk hypotension), som forsvandt efter seponering af behandlingen. Disse symptomer kan ligne dem, som observeredes ved behandling med non-selektive MAO-hæmmere.

Behandling

Der er ingen specifik antidot. I tilfælde af overdosering bør patienten overvåges, og passende symptomatisk og understøttende behandling bør iværksættes.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiparkinsonmiddel, monoaminooxidase-B-hæmmer. ATC-kode: N04BD02.

Virkningsmekanisme

Det er påvist, at rasagilin er en potent, irreversibel selektiv MAO-B-hæmmer, der kan forårsage en stigning i ekstracellulære dopaminniveauer i striatum. De forhøjede dopaminniveauer og den efterfølgende forøgede dopaminerge aktivitet er sandsynligvis årsagen til rasagilins gavnlige virkning, der er set i modeller af dopaminerg motorisk dysfunktion.

L-aminoindan er en aktiv hovedmetabolit og er ikke en MAO-B-hæmmer.

*Klinisk virkning og sikkerhed*

Rasagilins virkning blev fastslået i tre studier: som monoterapi i studie I og som supplement til levodopa i studie II og III.

*Monoterapi*

I studie I blev 404 patienter randomiseret til behandling med enten placebo (138 patienter), 1 mg rasagilin daglig (134 patienter) eller 2 mg rasagilin daglig (132 patienter) i 26 uger. Der var ingen aktiv komparator.

I dette studie var det primære effektmål ændringen fra baseline i total score på Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS, del I-III). Forskellen mellem gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 26/afslutning (LOCF, Last Observation Carried Forward) var statistisk signifikant (UPDRS, del I-III: forskellen mellem rasagilin 1 mg og placebo var -4,2, 95 % CI [-5,7; -2,7]; p<0,0001; forskellen mellem rasagilin 2 mg og placebo var -3,6, 95 % CI [-5,0; -2,1]; p<0,0001, UPDRS Motor, del II: forskellen mellem rasagilin 1 mg og placebo var -2,7; 95 % CI [-3,87; -1,55], p<0,0001; forskellen mellem rasagilin 2 mg og placebo var -1,68; 95 % CI [-2,85; -0,51], p=0,0050). Effekten var tydelig, om end beskeden, i patientgruppen med mild grad af Parkinsons sygdom. Der var en signifikant og gavnlig effekt på livskvaliteten (målt på PD-QUALIF-skalaen).

*Supplerende behandling*

I studie II blev patienterne randomiseret til behandling i 18 uger med (229 patienter) eller 1 mg rasagilin daglig (231 patienter) eller 200 mg entakapon, en katekol-O-metyltransferase (COMT) hæmmer (227 patienter), i kombination med levodopa (LD)/decarboxylase­hæmmer. I studie III blev patienterne randomiseret til behandling i 26 uger med placebo (159 patienter), 0,5 mg rasagilin daglig (164 patienter) eller 1 mg rasagilin daglig (149 patienter). I begge studier var det primære effektmål ændringen fra baseline til behandlingsperiodens afslutning målt som det gennemsnitlige antal timer i ”off”-tilstand per dag (bestemt ud fra ”24 timers” dagbøger udfyldt i hjemmet i 3 dage inden hvert kontrolbesøg).

I studie II var den gennemsnitlige forskel i antallet af timer i ”off”-tilstand sammenlignet med placebo -0.78 timer, 95 % CI [-1,18; -0,39], p=0,0001. Det gennemsnitlige daglige fald i ”off”-timer var omtrent det samme i entakapongruppen (-0,80 timer, 95 % CI [-1,20; -0,41], p<0,0001) som det, der blev observeret i gruppen, der fik 1 mg rasagilin. I studie III var den gennemsnitlige forskel sammenlignet med placebo -0,94 timer, 95 % CI [-1,36; -0,51], p<0,0001. Der var også en statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo i gruppen, der fik 0,5 mg rasagilin, men forbedringen var mindre. Resultaternes styrke for det primære effekt-endpoint blev bekræftet af en række yderligere statistiske modeller og blev påvist i tre kohorter (ITT, pr. protokol og gennemførende deltagere).

Det sekundære effektmål var en global vurdering af forbedringen foretaget af den undersøgende læge ved brug af Activities of Daily Living (ADL) subskala til måling i ”off”-tilstand og UPDRS til måling af motorisk funktionsevne i ”on”-tilstand. Rasagilin viste statistisk signifikante fordele i sammenligning med placebo.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Rasagilin absorberes hurtigt og når peak-plasmakoncentration (Cmax) efter ca. 0,5 timer. Den absolutte biotilgængelighed af en enkelt dosis rasagilin er ca. 36 %. Mad påvirker ikke rasagilins Tmax, selv om Cmax og AUC falder med henholdsvis ca. 60 % og 20 %, når lægemidlet indtages sammen med et måltid med højt fedtindhold. Da AUC ikke påvirkes væsentligt, kan rasagilin indtages uafhængigt af måltider.

Fordeling

Den gennemsnitlige distributionsvolumen efter en enkelt intravenøs dosis rasagilin er 243 l. Plasmaproteinbindingen efter en enkelt oral dosis 14C-mærket rasagilin er ca. 60-70 %.

Biotransformation

Rasagilin gennemgår næsten fuldstændig biotransformation i leveren før udskillelse.

Metaboliseringen af rasagilin sker via to hovedmetaboliseringsveje: N-dealkylation og/eller hydroxylering til 1-aminoindan, 3-hydroxy-N-propargyl-1-aminoindan og 3-hydroxy-1-aminoindan. *In vitro* forsøg viser, at begge metaboliseringsveje for rasagilin er afhængige af cytokrom P450-systemet med CYP1A2 som det vigtigste isoenzym i metaboliseringen af rasagilin. Konjugation af rasagilin og dets metabolitter har også vist sig at være en vigtig del af metaboliseringen til glukoronider. Studier *ex vivo* og *in vitro* påviser, at rasagilin hverken er hæmmer eller induktor af vigtige CYP450-enzymer (se pkt. 4.5).

Elimination
Efter oral administration af 14C-mærket rasagilin skete elimination primært via urinen (62,6 %) og sekundært via fæces (21,8 %) med en samlet genfindelse på 84,4 % af dosis over en periode på 38 dage. Mindre end 1 % rasagilin udskilles som uændret stof i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Rasagilins farmakokinetik er lineær i doser fra 0,5-2 mg hos patienter med Parkinsons sygdom. Halveringstiden er 0,6-2 timer.

Nedsat leverfunktion

Hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion øgedes AUC og Cmax med henholdsvis 80 % og 38 %. Hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion øgedes AUC og Cmax med henholdsvis 568 % og 83 % (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Rasagilins farmakokinetiske egenskaber hos forsøgspersoner med let (CLcr 50-80 ml/min) og moderat (CLcr 30-49 ml/min) nedsat nyrefunktion svarede til dem, som sås hos raske forsøgspersoner.

Ældre

Alder har kun ringe virkning på farmakokinetikken hos ældre patienter (> 65 år) (se pkt. 4.2)

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ikke-klinisk data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, gentoksicitet, karcinogenicitet samt udviklings-og reproduktionstoksicitet.

Rasagilin viste ikke genotoksisk potentiale *in vivo* eller i adskillige *in vitro* systemer med bakterier eller hepatocytter. Ved metabolisk aktivering forårsagede rasagilin en stigning i kromosomafvigelser i koncentrationer med ekscessiv cytotoksicitet, som ikke kan opnås ved klinisk anvendelse.

Rasagilin var ikke carcinogent hos rotter ved systemisk eksponering, som var 84-339 gange højere end det forventede plasmaniveau hos mennesker, der får 1 mg/daglig. Hos mus observeredes et øget antal tilfælde af kombinerede bronchiolære/alveolære adenomer og/eller carcinomer ved systemisk eksponering, som var 144-213 gange højere end det forventede plasmaniveau hos mennesker, som får 1 mg/daglig.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose

Majsstivelse

Prægelatineret majsstivelse

Talcum

Natriumstearylfumarat.

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**
Aluminium-aluminium-blisterpakninger, klar PVC/PE/PVdC-aluminium-blister.
Pakningsstørrelser: 7, 10, 28, 30, 60, 100, 112 tabletter og enkeltdosisblister med 7×1 tablet, 10×1 tablet, 28×1 tablet, 30×1 tablet, 60×1 tablet, 100×1 tablet og 112×1 tablet.

HDPE-beholder med børnesikret PP-skruelåg indeholdende tørremiddel (silica-gel). Pakningsstørrelse: 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

55680

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. november 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. januar 2023