

 26. februar 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rasagilin "Stada", tabletter**

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

29698

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasagilin "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder rasagilin tartrat svarende til 1 mg rasagilin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter.

Hvide, runde, biplane tabletter med en diameter på 6 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

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

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Rasagilin er kontraindiceret til patienter med svær nedsat leverfunktion (se. pkt. 4.3). Brug af rasagilin i patienter med moderat nedsat leverfunktion bør undgås. Der bør udvivses forsigtighed ved opstart af behandling med rasagilin i patienter med mild nedsat leverfunktion. Hvis patientens leverfunktion udvikler sig fra at være let nedsat til moderat nedsat, bør behandlingen med rasagilin stoppes (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*Rasagilins sikkerhed og virkning hos børn og unge er ikke klarlagt. Det er ikke relevant at anvende rasagilin hos den pædiatriske population til indikationen Parkinsons sygdom

Administration

Oral anvendelse.

Rasagilin ”Stada” kan tages med og uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Samtidig behandling med andre monoaminoxidase (MAO) hæmmere (herunder lægemidler og naturlige produkter uden recept, f.eks. perikon) eller pethidin (se pkt. 4.5). Der skal gå mindst 14 dage mellem seponering af rasagilin til påbegyndelse af behandling med MAO-hæmmere eller pethidin.
* Alvorlig nedsat leverfunktion

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Samtidig behandling med rasagilin sammen med andre lægemidler

Samtidig behandling med rasagilin og fluoxetin eller fluvoxamin bør undgås (se pkt. 4.5). Der bør gå mindst fem uger fra seponering af fluoxetin til iværksættelse af behandling med rasagilin. Der bør gå mindst 14 dage fra seponering af rasagilin til iværksættelse 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 anden behandling med dopaminerg virkning. Der har også været rapporteret om tilsvarende tilfælde af impulskontrolforstyrrelser med rasagilin efter markedsføringen. Patienterne bør regelmæssigt kontrolleres for udvikling af impulskontrolforstyrrelser. Patienterne og deres omsorgspersoner skal informeres om den usædvanlige adfærd med symptomer på manglende impulskontrol, der blev observeret hos patienter i behandling med rasagilin, inklusive tilfælde af tvangshandlinger, tvangstanker, ludomani, øget libido, hyperseksualitet, impulsiv adfærd og overdrevent indkøbsmønster.

Melanom

Under det kliniske udviklingsprogram gav forekomsten af melanomtilfælde anledning til overvejelser om, hvorvidt der var en mulig sammenhæng med anvendelsen af rasagilin. De indsamlede data tyder på, at det er Parkinsons sygdom, og ikke noget specielt lægemiddel, der er forbundet med en øget risiko for hudcancer (ikke udelukkende melanom). Enhver mistænkelig hudforandring bør vurderes af en speciallæge.

Nedsat leverfunktion

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

Hjælpestoffer

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**

MAO-hæmmere

Rasagilin er kontraindiceret sammen med andre MAO-hæmmere (inkl. lægemidler og naturlægemidler i håndkøb, f.eks. perikon), da der er risiko for non-selektiv MAO hæmning, som kan medføre hypertensive kriser (se pkt. 4.3).

Pethidin

Der er observeret alvorlige bivirkninger ved samtidig indtagelse af pethidin og MAO-hæmmere, deriblandt en anden selektiv MAO-B-hæmmer. Samtidig indtagelse af rasagilin og pethidin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Sympatomimetika

Der er observeret lægemiddelinteraktion ved samtidig indtagelse af sympatomimetiske lægemidler og MAO-hæmmere. Set i lyset af rasagilins MAO-hæmmende virkning anbefales derfor ikke samtidig indgivelse af rasagilin og sympatomimetika, såsom de der findes i nasale og orale ekspektorantia, eller lægemidler mod forkølelser, der indeholder ephedrin eller pseudoephedrin (se pkt. 4.4).

Dextromethorfan

Lægemiddelinteraktion er observeret ved samtidig indtagelse af dextromethorfan og non-selektive MAO-hæmmere. Set i lyset af rasagilins MAO-hæmmende virkning anbefales samtidig indgivelse af rasagilin og dextromethorfan derfor ikke (se pkt. 4.4).

SNRI/SSRI/tri- og tetracykliske antidepressiva

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

Hvad angår samtidig indtagelse af rasagilin og selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI’ere)/ selektive serotonin-/noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI’ere) i kliniske undersøgelser henvises der til pkt. 4.8.

Der er observeret alvorlige bivirkninger ved samtidig indtagelse af SSRI’ere, SNRI’ere, tricykliske og tetracykliske antidepressiva samt MAO-hæmmere. Set i lyset af rasagilins MAO-hæmmende virkning bør antidepressiva derfor gives med forsigtighed.

Midler, der indvirker på CYP1A2-aktivitet

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

*CYP1A2-hæmmere*

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

*CYP1A2-induktorer*

Der er risiko for, at der hos patienter, som er rygere, kan ses nedsat plasmakoncentration af rasagilin som følge af metabolisering via CYP1A2.

Andre cytochrom P450-isoenzymer

*In vitro* undersøgelser viste, at rasagilin ikke hæmmede cytochrom P450 isoenzymer, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP4A i en koncentration på 1µg/ml (svarende til en koncentration, som 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). Disse resultater tyder på, at terapeutiske koncentrationer af rasagilin sandsynligvis ikke giver anledning til klinisk relevant påvirkning af substrater for disse enzymer (se pkt. 5.3).

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

Tyramin/rasagilin interaktion:

Resultater fra fem undersøgelser, hvor raske frivillige og patienter med Parkinsons sygdom fik en testdosis af tyramin, og resultaterne af hjemmeblodtryksmåling efter måltider (med 464 patienter i behandling med 0,5 eller 1 mg rasagilin daglig eller placebo i kombinationsbehandling med levodopa i seks måneder uden restriktioner i patienternes tyraminindtagelse) samt det faktum, at der ikke sås tyramin/rasagilin-interaktion i kliniske undersøgelser gennemført uden restriktioner i tyraminindtagelse, 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 mælkedannelsen. Det vides ikke, om rasagilin udskilles i modermælken. Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af rasagilin til kvinder, der ammer.

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 Virkninger 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.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er angivet nedenfor i tabel 1 og 2 i henhold til systemorganklasse og hyppighed med følgende betegnelser: 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** |  | DepressionHallucinationer\* |  | Impulskontrol-forstyrrelser\* |
| **Nervesystemet** | Hovedpine |  | Cerebrovas-kulærttilfælde | Serotoninsyndrom\*,Episoder medekstrem dagligsøvnighed (EDS)og pludselig opståetsøvn (SOS)\* |
| **Øjne** |  | Conjunctivities |  |  |
| **Øre og labyrint** |  | Vertigo |  |  |
| **Hjerte** |  | Angina pectoris | Myokardie-infarkt |  |
| **Vaskulære****sygdomme** |  |  |  | Hypertension\* |
| **Luftveje, thorax og****mediastinum** |  | Rhinitis |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Flatulens |  |  |
| **Hud og subkutane****væv** |  | Dermatitis | Vesikulo-bulbært udslæt |  |
| **Knogler, led,****muskler og bindevæv** |  | Muskuloskeletale smerterNakkesmerterArtritis |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  | Pludseligt opståetvandladningstrang |  |  |
| **Almene symptomer****og reaktioner på****administrationsstedet** |  | FeberUtilpashed |  |  |
| \*Se punktet med beskrivelse af udvalgte bivirkninger |

*Kombinationsbehandling*

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 | Impulskontrol-forstyrrelser\* |
| **Nervesystemet** | Dyskinesi | DystoniKarpaltunnel-syndromBalance-forstyrrelser | Cerebro-vaskulærttilfælde | Serotonin-syndrom\*,Episoder medekstrem dagligsøvnighed (EDS)og pludselig opståetsøvn (SOS)\* |
| **Hjerte** |  |  | Angina pectoris |  |
| **Vaskulære****sygdomme** |  | Ortostatiskhypotension\* |  | Hypertension\* |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | MavesmerterForstoppelseKvalme ogopkastningMundtørhed |  |  |
| **Hud og subkutane****væv** |  | Udslæt |  |  |
| **Knogler, led,****muskler og bindevæv** |  | ArtralgiNakkesmerter |  |  |
| **Undersøgelser** |  | Vægttab |  |  |
| **Traumer,****forgiftninger og****behandlings-komplikationer** |  | 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 markedsføring har der været et tilfælde af hypertension hos en patient ved anvendelse af den oftalmiske vasokonstriktor tetrahydrozolinhydrochlorid under indtagelse af 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 set hos patienter i behandling med rasagilin for Parkinsons sygdom.

*Serotoninsyndrom*

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

Der er rapporteret om symptomer såsom hypomani, hypertensive kriser og serotoninsyndrom efter overdosering med rasagilin i doser fra 3 mg til 100 mg.

Overdosering kan forbindes med signifikant hæmning af både MAO-A og MAO-B. I en enkeltdosisundersøgelse fik raske frivillige 20 mg daglig, og i en 10 dages undersøgelse 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 vedvarende levodopabehandling med 10 mg rasagilin daglig blev der observeret kardiovaskulære bivirkninger (inkl. hypertension og ortostatisk hypotension), som forsvandt efter seponering af behandlingen. Disse symptomer kan ligne dem, der blev observeret under behandling med non-selektive MAO-hæmmere.

Behandling

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 04 BD 02. Antiparkinsonmiddel, monoaminooxidase-B-hæmmer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Det er vist, at rasagilin er en potent, irreversibel selektiv MAO-B-hæmmer, som kan forårsage en øgning i ekstracellulær dopaminniveau i striatum. Det forhøjede dopaminniveau og den efterfølgende øgede dopaminerge aktivitet er sandsynligvis årsagen til rasagilins gavnlige virkning, som er set i modeller af dopaminerg motorisk dysfunktion.

l-Aminoindan er en aktiv hovedmetabolit og ikke en MAO-B-hæmmer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Rasagilins effekt blev påvist i tre undersøgelser: som monoterapi i undersøgelse I og som kombinationsbehandling med levodopa i undersøgelse II og III.

*Monoterapi*

I undersøgelse I blev 404 patienter randomiseret til behandling med enten placebo (138 patienter), rasagilin 1 mg daglig (134 patienter) eller rasagilin 2 mg daglig (132 patienter) i 26 uger; man sammenlignede ikke med et andet aktivt stof.

I denne undersøgelse 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 sammenlignet med placebo var ÷ 4,2, 95% CI [÷ 5,7;¸2,7]; p<0,0001; forskellen mellem rasagilin 2 mg sammenlignet med placebo var ÷ 3,6, 95% CI [÷ 5,0; ÷ 2,1]; p<0,0001, UPDRS Motor, del II: forskellen mellem rasagilin 1 mg sammenlignet med placebo var ÷ 2,7; 95% CI [÷ 3,87; ÷ 1,55], p<0,0001; forskellen mellem rasagilin 2 mg sammenlignet med placebo var ÷ 1,68; 95% CI [÷ 2,85; ÷ 0,51], p=0,0050). Effekten var tydelig, om end beskeden, i patientgruppen med Parkinsons sygdom i tidligt stadie. Der var en signifikant og gavnlig effekt på livskvaliteten (målt på PDQUALIF skalaen).

*Kombinationsbehandling:*

I undersøgelse II blev patienterne randomiseret til behandling i 18 uger med enten placebo (229 patienter) eller rasagilin 1 mg daglig (231 patienter) eller til behandling med 200 mg entakapon, en katekol-O-metyltransferase (COMT) hæmmer (227 patienter), i kombination med levodopa (LD)/decarboxylasehæmmer. I undersøgelse III blev patienterne randomiseret til behandling i 26 uger med enten placebo (159 patienter), rasagilin 0,5 mg daglig (164 patienter) eller rasagilin 1 mg daglig (149 patienter).

I begge undersøgelser var det primære effektmål ændringen fra baseline til behandlingsperiodens afslutning målt som det gennemsnitlige antal timer i "off-periode" (bestemt ud fra "24-timers" dagbøger udfyldt i hjemmet i 3 dage inden hvert kontrolbesøg).

I undersøgelse II var den gennemsnitlige forskel i antallet af timer tilbragt i "off" tilstand sammenlignet med placebo ¸0.78 timer, 95% CI [¸1,18; ¸0,39], p=0,0001. Den gennemsnitlige totale reduktion i "off" timer pr. dag var omtrent det samme i entakapongruppen (÷ 0,80 timer, 95% CI [÷ 1,20; ÷ 0,41], p<0,0001) som i rasagilin 1 mg gruppen. I undersøgelse III var den gennemsnitlige forskel sammenlignet med placebo ÷ 0,94 timer, 95% CI [÷ 1,36; ÷ 0,51], p<0,0001. Der sås også en statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo i rasagilin 0,5 mg gruppen, men forbedringen var mindre. Resultaternes styrke for det primære effektmåls vedkommende blev bekræftet af en ekstra række 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-periode" og UPDRS til måling af motorisk funktionsevne i "on-periode". Rasagilin viste statistisk signifikante fordele sammenlignet 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%. Føde påvirker ikke rasagilins Tmax, selv om Cmax og AUC falder med hhv. ca. 60% og 20%, når lægemidlet indtages sammen med et måltid med højt fedtindhold. Eftersom AUC ikke påvirkes væsentligt, kan rasagilin indtages uafhængigt af måltider.

Distribution

Gennemsnitlig distributionsvolumen efter en enkelt intravenøs dosis rasagilin er 243 l.

Plasmaproteinbindingen efter en enkelt peroral 14C-mærket dosis rasagilin er ca. 60-70%.

Biotransformation

Rasagilin gennemgår næsten fuldstændig metabolisering 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 afhængig af cytokrom P450 systemet med CYP1A2 som det vigtigste isoenzym i metaboliseringen af rasagilin. Konjugationen af rasagilin og dets metabolitter viste sig også 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).

Udskillelse

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

Linearitet/non-linearitet
Rasagilins farmakokinetik er lineær i doser over 0,5 – 2 mg hos patienter med Parkinsons sygdom. Halveringstiden er 0,6 – 2 timer.

Nedsat leverfunktionPatienter med nedsat leverfunktion: Hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion blev AUC og Cmax øget med hhv. 80% og 38%. Hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion blev AUC og Cmax øget med hhv. 568% og 83% (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion: Rasagilins farmakokinetiske egenskaber hos forsøgspersoner med let (CLcr 50-80 ml/min) og moderat (CLcr 30-49 ml/min) nedsat nyrefunktion var de samme, som sås hos raske forsøgspersoner.

Ældre

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

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Cellulose, mikrokrystallinsk

Silica, kolloid vandfri

Natriumstivelsesglycolat

Povidon

Phosphorsyre

Stearinsyre

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 42 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister: OPA/Al/PVC//AL blisterpakning med 28 eller 112 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Tyskland

**Repræsentant**

PharmaCoDane ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

55665

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. juni 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

26. februar 2021