

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rasagilin Accord 1 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 1 mg rasagilin (som tartrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvit til off-white, rund, flat tablett med skråkant (6,5 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rasagilin Accord er indisert for behandling hos voksne av idiopatisk Parkinsons sykdom som monoterapi (uten levodopa) eller som tilleggsbehandling (med levodopa) hos pasienter med doseavhengige fluktuasjoner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen rasagilin er 1 mg (én tablett med Rasagilin Accord) en gang daglig. Tas med eller uten levodopa.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 5.2)

Nedsatt leverfunksjon

Rasagilin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjoner er kontraindisert (se pkt. 4.3). Bruk av rasagilin hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør unngås. Det bør utvises forsiktighet når behandling med rasagilin initieres hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Hvis pasientens tilstand forverres fra lett til moderat nedsatt leverfunksjon, skal rasagilin seponeres (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Det kreves ingen spesielle forholdsregler hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Rasagilin Accord hos barn og ungdom er ikke blitt fastslått. Det er ikke relevant å bruke Rasagilin Accord i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen Parkinsons sykdom.

Administrasjonsmåte

Oral bruk

Rasagilin Accord kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med andre monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (inkludert reseptfrie legemidler og naturlegemidler, f.eks. johannesurt) eller petidin (se pkt. 4.5). Der må gå minst 14 dager fra seponering av rasagilin og til behandling med MAO-hemmere eller petidin.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig bruk av rasagilin og andre legemidler

Samtidig bruk av rasagilin og fluoksetin eller fluvoksamin bør unngås (se pkt. 4.5). Det bør gå minst 5 uker fra seponering av fluoksetin og til behandling med rasagilin påbegynnes. Det bør gå minst 14 dager fra seponering av rasagilin og til behandling med fluoksetin eller fluvoksamin påbegynnes.

Samtidig bruk av rasagilin og dektrometorfan eller sympatomimetika som finnes i nasale og orale slimhinneavsvellende midler eller forkjølelsesmidler som inneholder efedrin eller pseudoefedrin, anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av rasagilin og levodopa

Ettersom rasagilin forsterker effekten av levodopa, kan bivirkninger av levodopa øke og eksisterende dyskinesi forverres. Reduksjon av levodopadosen kan lette denne bivirkningen.

Det har vært rapporter om hypotensive effekter når rasagilin tas samtidig med levodopa. Pasienter med Parkinsons sykdom er særlig sårbare for bivirkningene av hypotensjon, på grunn av eksisterende problemer med unormal gange.

Dopaminerge effekter

Overdreven søvnighet på dagtid og episoder med plutselig innsettende søvn

Rasagilin kan gi søvnighet på dagtid, somnolens og noen ganger, særlig ved bruk sammen med andre dopaminerge legemidler, plutselig innsettende søvn under dagligdagse aktiviteter. Pasienter må informeres om dette og rådes til å utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner under behandling med rasagilin. Pasienter som har opplevd somnolens og/eller en episode med plutselig innsettende søvn, må avstå fra å kjøre eller bruke maskiner (se pkt. 4.7).

Impulskontrollforstyrrelser

Impulskontrollforstyrrelser kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller dopaminerge behandlinger. Lignende rapporter om impulskontrollforstyrrelser er også rapportert etter markedsføring av rasagilin. Pasienter bør overvåkes regelmessig for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner bør gjøres oppmerksomme på symptomer på impulskontrollforstyrrelser som ble observert hos pasienter som ble behandlet med rasagilin, inkludert tilfeller av tvangshandlinger, tvangstanker, patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, impulsiv atferd og tvangsmessig forbruk eller innkjøp.

Melanom

En retrospektiv kohortstudie antydte potensielt økt risiko for melanom ved bruk av rasagilin, spesielt hos pasienter med langvarig eksponering for rasagilin og/eller med den høyere, kumulative dosen av rasagilin. Alle mistenkelige hudlesjoner bør vurderes av spesialist. Pasienter skal derfor anmodes om å søke legehjelp hvis en ny eller forandret hudlesjon oppstår.

Nedsatt leverfunksjon

Det bør utvises forsiktighet når behandling med rasagilin initieres hos pasienter med lett nedsatt

leverfunksjon. Bruk av rasagilin hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør unngås. Hvis pasientens tilstand forverres fra mild til moderat nedsatt leverfunksjon, bør rasagilin seponeres (se pkt. 5.2).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

MAO-hemmere

Rasagilin er kontraindisert med andre MAO-hemmere (inkludert reseptfrie legemidler og naturlegemidler f.eks. johannesurt) da det er fare for ikke-selektiv MAO-hemming som kan føre til hypertensive kriser (se pkt. 4.3).

Peptidin

Alvorlige bivirkninger er rapportert ved samtidig bruk av petidin og MAO-hemmere, inkludert en annen selektiv MAO-B-hemmer. Samtidig bruk av rasagilin og petidin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Sympatomimetika

Det er rapportert interaksjoner med MAO-hemmere ved samtidig bruk av sympatomimetika. Rasagilin har MAO-hemmende effekt og det anbefales ikke samtidig bruk av rasagilin og sympatomimetika som finnes i nasale og orale slimhinneavsvellende midler, eller forkjølelsesmidler som inneholder efedrin eller pseudoefedrin (se pkt. 4.4).

Dekstrometorfan

Det er rapportert interaksjoner ved samtidig bruk av dekstometorfan og ikke-selektive MAO-hemmere. Rasagilin har MAO-hemmende effekt og det anbefales ikke samtidig bruk med dekstometorfan (se pkt. 4.4).

SNRI/SSRI/tri- og tetrasykliske antidepressiva

Samtidig bruk av rasagilin og fluoksetin eller fluvoksamin bør unngås (se pkt. 4.4).

Ved samtidig bruk av rasagilin med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) / selektive serotoninnoradrenalinreopptakshemmere (SNRI) i kliniske studier, se pkt. 4.8.

Alvorlige bivirkninger er rapportert ved samtidig bruk av SSRI, SNRI, trisykliske/tetrasykliske antidepressiva og MAO-hemmere. Rasagilin har MAO-hemmende effekt og antidepressiva bør administreres med forsiktighet samtidig med rasagilin.

Midler som hemmer CYP1A2-aktivitet

Metabolismestudier *in vitro* antyder at rasagilin hovedsaklig metaboliseres via cytokrom P450 1A2 (CYP1A2).

CYP1A2-hemmere

Samtidig administrering av rasagilin og ciprofloksacin (en CYP1A2-hemmer) økte AUC for rasagilin med 83 %. Samtidig administrering av rasagilin og teofyllin (substrat for CYP1A2) påvirket ikke farmakokinetikken til noen av legemidlene.

Potente CYP1A2-hemmere kan påvirke plasmanivået av rasagilin og bør administreres med forsiktighet.

CYP1A2-indusere

Det er en risiko for at plasmanivåene for rasagilin hos røykere kan bli nedsatt på grunn av induksjon av det metaboliserende enzymet CYP1A2.

Andre cytokrom P450 isoenzymer

In vitro studier viste at rasagilin i en konsentrasjon på 1 mikrog/ml (tilsvarer et nivå som er 160 ganger gjennomsnittlig $C_{\max}$ ~ 5,9 til 8,5 ng/ml hos pasienter med Parkinsons sykdom som får en daglig dose på 1 mg rasagilin kontinuerlig), ikke hemmer cytokrom P450 isoenzymer, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP4A. Dette indikerer at terapeutisk konsentrasjon av rasagilin ikke gir klinisk signifikante interaksjoner med substrater av disse enzymene (se pkt 5.3).

Levodopa og andre legemidler mot Parkinsons sykdom

Hos pasienter med Parkinsons sykdom som får rasagilin som tilleggsbehandling til kronisk levodopabehandling, var det ingen klinisk signifikant effekt av levodopabehandlingen på clearance av rasagilin.

Samtidig administrering av rasagilin og entakapon økte clearance for rasagilin med 28 %.

Tyramin-/rasagilininteraksjon:

Resultatene fra fem tyraminstudier (hos frivillige og parkinsonpasienter), sammen med resultatene fra hjemmemonitorering av blodtrykk etter måltid (hos 464 pasienter behandlet med 0,5 eller 1 mg/dag rasagilin eller placebo som tilleggsbehandling til levodopa i seks måneder uten tyraminerestriksjoner), og det faktum at det ikke var noen rapporter om tyramine-/rasagilininteraksjon i kliniske studier utført uten tyraminrestriksjoner, indikerer at rasagilin trygt kan brukes uten tyraminerestriksjoner i dietten.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av rasagilin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av rasagilin under graviditet.

Ammning

Prekliniske data indikerer at rasagilin hemmer prolaktinsekresjon og kan dermed hemme laktasjon. Det er ikke kjent om rasagilin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Forsiktighet bør utvises når rasagilin gis til ammende mødre.

Fertilitet

Det er ingen data tilgjengelig på effekten av rasagilin på fertilitet. Prekliniske data indikerer at rasagilin ikke har noen effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Hos pasienter som opplever somnolens/episoder med plutselig innsettende søvn, kan rasagilin ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasientene bør advares mot å betjene farlige maskiner, inkludert motorkjøretøy, inntil de er sikre på at rasagilin ikke påvirker dem negativt.

Pasienter som behandles med rasagilin, og som opplever somnolens og/eller episoder med plutselig innsettende søvn, må informeres om å avstå fra å kjøre bil eller delta i aktiviteter der redusert

oppmerksomhet kan sette dem selv eller andre i fare for alvorlige personskader eller dødsfall (f.eks. bruk av maskiner) inntil de har fått tilstrekkelig erfaring med rasagilin og andre dopaminerge legemidler til å kunne vurdere hvorvidt deres mentale og/eller motoriske ytelse påvirkes negativt eller ikke.

Hvis økt somnolens eller nye episoder med plutselig innsettende søvn under dagligdagse aktiviteter (f.eks. se på fjernsyn, passasjer i bil osv.) oppleves når som helst under behandlingen, bør ikke pasienten kjøre bil eller delta i potensielt farlige aktiviteter.

Pasienter bør ikke kjøre bil, bruke maskiner eller arbeide i høyden under behandlingen hvis de tidligere har opplevd somnolens og/eller episoder med plutselig innsettende søvn før bruk av rasagilin.

Pasienter bør advares mot mulige bivirkninger av beroligende legemidler, alkohol eller andre stoffer som undertrykker sentralnervesystemet (f.eks. benzodiazepiner, antipsykotika, antidepressiva) i kombinasjon med rasagilin, eller når det tas samtidige legemidler som øker plasmanivåene av rasagilin (f.eks. ciprofloksacin) (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier av Parkinson-pasienter var de hyppigst rapporterte bivirkningene: hodepine, depresjon, vertigo og influensa (influensa og rhinitt) ved monoterapi; dyskinesi, ortostatisk hypotensjon, fall, abdominale smerter, kvalme og oppkast og munntørrehet ved tilleggsbehandling med levodopa; muskel- og skjelettsmerter som rygg- og nakkesmerter, samt artralgi ved begge regimer. Disse bivirkningene var ikke forbundet med økt forekomst av legemiddelseponering.

Tabell over bivirkninger

Bivirkningene er listet opp i tabell 1 og 2 etter organklassesystem og hyppighet ved bruk av følgende inndelinger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Monoterapi

Tabellen under inkluderer bivirkninger som er rapportert med en høyere frekvens i placebokontrollerte studier hos pasienter som fikk rasagilin 1 mg/dag.

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Influsensa		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)		Hudkreft		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni		
Forstyrrelser i immunsystemet		Allergi		
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer			Redusert appetitt	

Psykiatriske lidelser		Depresjon, hallusinasjoner*		Impulskontrollforstyrrelser*
Nevrologiske sykdommer	Hodepine		Cerebrovaskulær hendelse	Serotonergt syndrom*, overdreven søvnighet på dagtid og episoder med plutselig innsettende søvn*
Øyesykdommer		Konjunktivitt		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo		
Hjertesykdommer		Angina pectoris	Hjerteinfarkt	
Karsykdommer				Hypertensjon*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Rhinitt		
Gastrointestinale sykdommer		Flatulens		
Hud- og underhudssykdommer		Dermatitt	Vesikulobulløst utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelet		Muskel- og skjelettsmerter, nakkesmerter, artritt		
Sykdommer i nyre og urinveier		Plutselig oppstått vannlatingstrang		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Feber, malaise		
*Se avsnittet Beskrivelse av utvalgte bivirkninger				

Tilleggsterapi

Tabellen under inkluderer bivirkninger som er rapportert med en høyere frekvens i placebokontrollerte studier hos pasienter som fikk rasagilin 1 mg/dag.

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Hudkreft*	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt		
Psykiatriske lidelser		Hallusinasjoner, unormale drømmer	Forvirring	Impulskontrollforstyrrelser*
Nevrologiske sykdommer	Dyskinesi	Dystoni, karpaltunnelsyndrom, balanseforstyrrelse	Cerebrovaskulær hendelse	Serotonergt syndrom*, overdreven søvnighet på dagtid og episoder med
Hjertesykdommer			Angina pectoris	
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon*		

Gastrointestinale sykdommer		Abdominale smerter, forstoppelse, kvalme og oppkast, munntørrehet		
Hud- og underhudssykdommer		Utslett		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelet		Artralgi, nakkesmerter		
Undersøkelser		Redusert vekt		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall		
*Se avsnittet Beskrivelse av utvalgte bivirkninger				

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ortostatisk hypotensjon

I blindede, placebokontrollerte studier ble alvorlig ortostatisk hypotensjon rapportert hos én forsøksperson (0,3 %) i rasagilinarmen (tilleggsstudier), og ingen i placeboarmen. Kliniske data antyder videre at ortostatisk hypotensjon oppstår hyppigst i de to første månedene med rasagilinbehandling, og synes å redusere over tid.

Hypertensjon

Rasagilin hemmer selektivt MAO-B og er ikke forbundet med økt tyraminoverfølsomhet ved den indiserte dosen (1 mg/dag). I blindede, placebokontrollerte studier (mono- og kombinasjonsterapi) ble det ikke rapportert alvorlig hypertensjon hos noen forsøkspersoner i rasagilinarmen. Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av økt blodtrykk, inkludert sjeldne, alvorlige tilfeller av hypertensive kriser forbundet med inntak av en ukjent mengde tyraminrik mat, hos pasienter som brukte rasagilin.

I tiden etter markedsføring er det rapportert ett tilfelle av økt blodtrykk hos en pasient som brukte karkontraherende øyedråper med tetrahydrozolinhydroklorid samtidig med rasagilin.

Impulskontrollforstyrrelser

Ett tilfelle av hyperseksualitet ble rapportert i en monoterapi placebokontrollert studie. Følgende ble rapportert under eksponering etter markedsføring med ukjent frekvens: tvangshandlinger, tvangsmessig innkjøp, dermatillomani, dopamindysreguleringssyndrom, impulskontrollforstyrrelse, impulsiv atferd, kleptomani, tyveri, tvangstanker, obsessiv-kompulsiv lidelse, stereotypi, spillavhengighet, patologisk spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, psykoseksuell lidelse, seksuelt upassende atferd. Halvparten av de rapporterte tilfellene av impulskontrollforstyrrelser ble vurdert som alvorlige. Bare enkeltstående rapporterte tilfeller var ikke blitt friske på tidspunktet for rapporteringen.

Overdreven søvnighet på dagtid og episoder med plutselig innsettende søvn

Overdreven søvnighet på dagtid (hypersomni, letargi, sedasjon, søvnanfall, somnolens, plutselig innsettende søvn) kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge legemidler. Et lignende mønster av overdreven søvnighet på dagtid er rapportert etter markedsføring av rasagilin. Det har vært rapportert tilfeller med pasienter behandlet med rasagilin og andre dopaminerge legemidler, som sovner mens de utfører dagligdagse aktiviteter. Selv om mange av disse pasientene rapporterte somnolens mens de tok rasagilin med andre dopaminerge legemidler, opplevde noen at de ikke fikk noe forvarsel, som overdrevet tretthet, og de mente at de var oppvakte umiddelbart før hendelsen. Noen av disse hendelsene har vært rapportert mer enn 1 år etter

behandlingsstart.

Hallusinasjoner

Parkinsons sykdom forbindes med symptomer som hallusinasjoner og forvirring. Etter markedsføring er disse symptomene også observert hos Parkinson-pasienter behandlet med rasagilin.

Serotonergt syndrom

I kliniske studier med rasagilin var det ikke tillatt med samtidig bruk av fluoksetin og fluvoksamin, men følgende antidepressiva og doser var tillatt i rasagilinstudiene: amitriptylin ≤ 50 mg/daglig, trazodon ≤ 100 mg/daglig, citalopram ≤ 20 mg/daglig, sertralin ≤ 100 mg/daglig, og paroksetin ≤ 30 mg/daglig (se pkt. 4.5).

Etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av livstruende serotonergt syndrom med agitasjon, forvirring, stivhet, feber og muskeltrekninger hos pasienter behandlet med antidepressiva, meperidin, tramadol, metadon eller propoksyfen samtidig med rasagilin.

Malignt melanom

Forekomst av hudmelanom i placebokontrollerte kliniske studier var 2/380 (0,5 %) i behandlingsgruppen som fikk 1 mg rasagilin som tilleggsbehandling til levodopa vs. 1/388 (0,3 %) i placebogruppen. Ytterligere tilfeller av malignt melanom ble rapportert etter markedsføring. Disse tilfellene ble vurdert som alvorlige i alle rapportene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer rapportert etter overdose med rasagilin i doser fra 3 mg til 100 mg inkluderte hypomani, hypertensive kriser og serotonergt syndrom.

Overdosering kan være forbundet med signifikant hemming av både MAO-A og MAO-B. I en enkeltdosestudie fikk friske frivillige 20 mg/dag, og i en 10-dagers studie fikk friske frivillige 10 mg/dag. Bivirkningene var milde til moderate og ikke relatert til rasagilinbehandlingen. I en dosefinnende studie hos pasienter på kronisk levodopabehandling som ble behandlet med 10 mg/dag rasagilin, ble det rapportert om kardiovaskulære bivirkninger (inkludert hypertensjon og postural hypotensjon) som forsvant etter seponering av behandlingen. Disse symptomene kan ligne de som er observert med ikke-selektive MAO-hemmere.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk motgift. Ved overdosering bør pasienten overvåkes og egnet symptomatisk og støttende behandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, monoaminoksidase-B-hemmere, ATC-kode: N04B D02

Virkningsmekanisme:

Rasagilin er en potent, irreversibel selektiv MAO-B-hemmer som kan gi økt ekstracellulært nivå av dopamin i striatum. Det forhøyede dopaminnivået og påfølgende økt dopaminerg aktivitet er sannsynligvis årsaken til de fordelsaktige effektene ved rasagilin sett i modeller på dopaminerg motorisk dysfunksjon.

1-aminoindan, aktiv hovedmetabolitt, er ikke en MAO-B-hemmer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av rasagilin er vist i tre studier: som monoterapi i studie I og som tilleggsbehandling til levodopa i studie II og III.

Monoterapi

I studie I der 404 pasienter ble randomisert til å få placebo (138 pasienter), rasagilin 1 mg/dag (134 pasienter) eller rasagilin 2 mg/dag (132 pasienter) og ble behandlet i 26 uker, var det ingen aktiv komparator.

I denne studien var primært endepunkt endring fra baseline i total score på Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, del I-III). Endring fra baseline til uke 26/studieslutt (LOCF, Last Observation Carried Forward) var statistisk signifikant (UPDRS, del I-III: for rasagilin 1 mg mot placebo -4,2, 95 % KI [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$; for rasagilin 2 mg mot placebo -3,6, 95 % KI [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$, UPDRS Motorisk, del II: for rasagilin 1 mg mot placebo -2,7, 95 % KI [-3,87, -1,55], $p < 0,0001$; for rasagilin 2 mg mot placebo -1,68, 95 % KI [-2,85, -0,51], $p = 0,0050$). Effekten var tydelig, om enn beskjedent i denne pasientgruppen med mild sykdom. Det var en signifikant og gunstig effekt på livskvalitet (vurdert etter PD-QUALIF-skalaen).

Tilleggsbehandling

I studie II ble pasientene randomisert utvalgt til å motta placebo (229 pasienter), eller rasagilin 1 mg/dag (231 pasienter) eller katekol-O-metyl-transferasehemmer (COMT), entakapon 200 mg sammen med levodopa (LD)/dekarboksylasehemmer (227 pasienter), og behandlet i 18 uker. I studie III ble pasientene randomisert utvalgt til å motta placebo (159 pasienter), rasagilin 0,5 mg/dag (164 pasienter), eller rasagilin 1 mg/dag (149 pasienter), og behandlet i 26 uker.

I begge studiene var primært endepunkt endring fra baseline i behandlingsperioden i gjennomsnittlig antall timer i "OFF"-fase pr. dag (ved bruk av 24-timersdagbok de siste 3 dagene før hvert legebesøk).

I studie II var gjennomsnittlig forskjell i antall timer i "OFF"-fase sammenlignet med placebo lik -0,78 timer, 95 % KI [-1,18, -0,39], $p = 0,0001$. Gjennomsnittlig daglig reduksjon i OFF-tid var tilsvarende i entakapongruppen (-0,80 timer, 95 % KI [-1,20, -0,41], $p < 0,0001$) sammenlignet med rasagilin 1 mg. I studie III var gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo -0,94 timer, 95 % KI [-1,36, -0,51], $p < 0,0001$. Det var også en statistisk signifikant forbedring med rasagilin 0,5 mg i forhold til placebo, selv om bedringen var mindre. Robustheten av resultatene på primært endepunkt er bekreftet i flere statistiske modeller og ble vist i tre grupper (ITT, per protokoll og de som fullførte studien).

De sekundære målene på effekt inkluderte utprøvers totale vurdering av bedring, ADL (Activities of Daily Living) subskalascore i OFF-fasen og UPDRS for motorisk funksjonsevne i ON-fasen. Rasagilin ga en statistisk signifikant fordel sammenlignet med placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rasagilin absorberes raskt og når maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) i løpet av ca.

0,5 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten av en enkeltdose rasagilin er ca. 36 %.

Mat påvirker ikke t_{max} for rasagilin, selv om C_{max} og AUC blir redusert med henholdsvis ca. 60 % og 20 % dersom legemidlet tas med et fettrikt måltid. Fordi AUC ikke blir vesentlig berørt, kan rasagilin tas med eller uten mat.

Distribusjon

Det gjennomsnittlige distribusjonsvolum etter en enkelt intravenøs dose rasagilin er 243 l.

Plasmaproteinbinding etter én oral enkeltdose ^{14}C -merket rasagilin er ca. 60 % til 70 %.

Biotransformasjon

Rasagilin metaboliseres nesten fullstendig i leveren før utskillelse. Rasagilin metaboliseres via to hovedveier: N-dealkylering, og/eller hydroksylering for å gi: 1-aminoindan, 3-hydroksy-N-propargyl-1-aminoindan og 3-hydroksy-1-aminoindan. *In vitro*-studier antyder at begge metabolismeveiene er avhengig av cytokrom P450-systemet, der CYP1A2 er det viktigste isoenzymet for metabolisme av rasagilin. Konjugering av rasagilin og dets metabolitter er også en viktig eliminasjonsvei for å danne glukuronider. Ex vivo- og in vivo-eksperimenter viser at rasagilin verken hemmer eller induserer viktige CYP450-enzymmer (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Etter oral administrering av ^{14}C -merket rasagilin var eliminering hovedsakelig via urin (62,6 %) og sekundært via feces (21,8 %), med en total utskillelse på 84,4 % av dosen i løpet av en periode på 38 dager. Mindre enn 1 % av rasagilin utskilles uforandret i urinen.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til rasagilin er lineær idoseområdet 0,5-2 mg hos Parkinson-pasienter. Terminal halveringstid er 0,6-2 timer.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon økte AUC og $C_{\max}$ med henholdsvis 80 % og 38 %. Hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon økte AUC og $C_{\max}$ med henholdsvis 568 % og 83 %, (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken hos pasienter med mild (CL_{Cr} 50-80 ml/min) og moderat (CL_{Cr} 30-49 ml/min) nedsatt nyrefunksjon er som hos friske personer.

Eldre

Alder har liten påvirkning på farmakokinetikken til rasagilin hos eldre (>65 år) (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjon og effekt på utvikling.

Rasagilin viste ikke gentoksisk potensiale i *in vivo*- og i flere *in vitro* systemer med bakterier eller hepatocytter. Ved metabolsk aktivering, induserte rasagilin en økning i kromosomavvik ved med cytotoxiske konsentrasjoner som ikke oppnås i klinisk bruk.

Rasagilin var ikke karsinogent hos rotter ved systemisk eksponering for 84 - 339 ganger av forventet plasmaeksposering hos mennesker ved 1 mg/dag. Hos mus ble det observert en økt forekomst av kombinert bronkiell/alveolær adenom og/eller -karsinom ved systemisk eksponering for 144 - 213 ganger forventet plasmaeksposering hos mennesker ved 1 mg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cellulose,
mikrokrystallinsk
Maisstivelse

Maisstivelse, pregalatinisert
Talkum
Natriumstearyl fumarat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium-aluminiumsblistre, klar PVC/PE/PVdC-aluminiumsblistre.
Pakningsstørrelser på 7, 10, 28, 30, 60, 100, 112 tabletter og endoseblistre som inneholder 7x1, 10x1, 28x1, 30x1, 60x1, 100x1 og 112x1 tabletter.

HDPE boks med barnesikkert skrulokk (PP) som inneholder tørkemiddel (silikagel).
Pakningsstørrelser på 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10626

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. desember 2015
Dato for siste fornyelse: 23. oktober 2020

10. OPPDATERINGSDATO

24.08.2022