

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasagilin STADA 1 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää rasagiliinitartraattia määrän, joka vastaa 1 mg rasagiliinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksitasoinen tabletti, jonka halkaisija on 6 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Rasagiliini on tarkoitettu idiopaattisen Parkinsonin taudin hoitoon joko yksinään (ilman levodopaa) tai yhdistelmähoitona (levodopan kanssa) potilailla, joilla on tilan vaihteluita.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Rasagiliinia otetaan suun kautta 1 mg kerran vuorokaudessa ilman levodopaa tai yhdessä sen kanssa.

##### *Iäkkäät*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminta ei edellytä annoksen muuttamista.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Rasagiliinin käyttö potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta on vasta-aiheista (katso kohta 4.3). Rasagiliinin käyttöä potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta tulee välttää. On noudatettava erityistä varovaisuutta aloitettaessa rasagiliinihoitoa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Rasagiliinihoito tulee lopettaa potilailla joilla havaitaan lievän maksan vajaatoiminnan pahenevan kohtalaiseksi vajaatoiminnaksi (katso kohta 4.4).

##### *Pediatriset potilaat*

Rasagilin Stada -valmistetta ei suositella annettavaksi lapsille eikä nuorille, koska sen turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi tietoa.

##### Antotapa

Suun kautta. Lääke voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään vatsaan.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen hoito muilla monoamiinioksidaasin (MAO) estäjillä (myös itsehoitolääkkeillä ja rohdosvalmisteilla, kuten mäkikuisamalla) tai petidiinillä (katso kohta 4.5). Rasagiliinihoidon lopettamisen jälkeen on odotettava vähintään 14 vuorokautta ennen MAO-estäjillä tai petidiinillä tapahtuvan hoidon aloittamista.

Rasagiliini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rasagiliinin samanaikaista käyttöä fluoksetiin tai fluvoksamiinin kanssa tulee välttää (katso kohta 4.5). Fluoksetiinihoidon lopettamisen jälkeen on odotettava vähintään viisi viikkoa ennen rasagiliinihoidon aloittamista. Rasagiliinihoidon lopettamisen jälkeen on odotettava vähintään 14 vuorokautta ennen fluoksetiinilla tai fluvoksamiinilla tapahtuvan hoidon aloittamista.

Potilailla, joita hoidetaan dopamiiniagonisteilla ja/tai dopaminergisillä lääkkeillä, saattaa esiintyä hillitsemishäiriöitä. Niitä on ilmoitettu esiintyneen myös rasagiliinia saaneilla lääkkeen tultua markkinoille. Potilaiden tilaa on seurattava säännöllisesti, jotta hillitsemishäiriön kehittyminen huomattaisiin. Potilaille ja hoitajille on kerrottava hillitsemishäiriöihin liittyvistä käytösoireista, joita on todettu rasagiliinia saaneilla potilailla. Näitä ovat pakkotoiminnot, pakkoajatukset, patologinen pelihimo, sukupuolisen halukkuuden lisääntyminen, sukupuolivietin ylenmääräinen voimakkuus, impulsiivinen käytös ja pakonomainen tuhlailu tai ostaminen.

Koska rasagiliini voimistaa levodopan vaikutuksia, levodopan haittavaikutukset saattavat lisääntyä ja potilaalla ennestään ollut dyskinesia voi pahentua. Levodopa-annoksen vähentäminen voi lievittää tätä haittavaikutusta.

Verenpaineen on kerrottu laskeneen, kun rasagiliinia on käytetty samaan aikaan levodopan kanssa. Parkinsonin tautia sairastavat ovat kävelyongelmiensa vuoksi erityisen alttiita hypotension haittavaikutuksille.

Rasagiliinia ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti dekstrometorfaanin tai sympatomimeettisten aineiden kanssa, kuten efedriiniä tai pseudoefedriiniä sisältävien nenän tukkoisuutta vähentävien tai flunssalääkevalmisteiden kanssa (katso kohta 4.5), nenään annosteltuna tai suun kautta.

Kliinisen kehitystyön aikana esiintulleet melanoomatapaukset antavat aiheutta epäillä mahdollista yhteyttä rasagiliinin käyttöön. Kootun tutkimustiedon perustella itse Parkinsonin tauti saattaa olla yhteydessä suurentuneeseen ihosyöpäriskiin (ei pelkästään melanoomaan), ei mikään yksittäinen lääkevalmiste. Lääkäriin tulisi arvioida kaikki epäilyttävät ihomuutokset.

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa rasagiliinihoitoa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Rasagiliinin käyttöä potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta tulee välttää. Rasagiliinihoito tulee lopettaa potilailla joilla havaitaan lievän maksan vajaatoiminnan pahenevan kohtalaiseksi vajaatoiminnaksi (katso kohta 5.2).

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei-selektiivisillä MAO-estäjillä on useita tunnettuja yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Rasagiliinia ei saa antaa samanaikaisesti muiden MAO-estäjien (myöskään itsehoitolääkkeiden tai rohdosvalmisteiden, kuten mäkikuisman) kanssa, koska tällöin voi seurauksena olla ei-selektiivinen MAO-esto, joka saattaa johtaa hypertensiiviseen kriisiin (katso kohta 4.3)

Vakavia haittavaikutuksia on raportoitu kun on käytetty yhtäaikaaisesti petidiiniä ja MAO-estäjiä, myöskin selektiivistä MAO-B-estäjiä. Rasagiliinia ei tule käyttää samanaikaisesti petidiinin kanssa (katso kohta 4.3)

MAO-estäjien ja sympatomimeettisten lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu yhteisvaikutuksia. Koska rasagiliini estää MAO-entsyymiä, sitä ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti sympatomimeettisten lääkkeiden kanssa, kuten nenän tai suun kautta annosteltavat 4 nenän tukkoisuutta vähentävät valmisteet tai flunssalääkkeet, jotka sisältävät efedriiniä tai pseudoefedriiniä (katso kohta 4.4).

Dekstrometorfaanin ja ei-selektiivisten MAO-estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksista. Koska rasagiliini estää MAO-entsyymiä, sitä ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti dekstrometorfaanin kanssa (katso kohta 4.4).

Rasagiliinin ja fluoksetiinin tai fluvoksamiinin yhtäaikaista käyttöä tulee välttää (katso kohta 4.4).

Rasagiliinin ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) tai selektiivisten serotoniini-noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) yhtäaikainen käyttö kliinisissä tutkimuksissa, katso kohta 4.8.

Vakavia haittavaikutuksia on raportoitu käytettäessä SSRI-lääkkeitä, SNRI-lääkkeitä, trisyklisiä tai tetrasyklisiä masennuslääkkeitä samanaikaisesti MAO-estäjien kanssa. Koska rasagiliini estää MAO-entsyymiä, masennuslääkkeiden käytössä tulisi noudattaa varovaisuutta.

Parkinsonin tautia sairastavilla pitkäaikaista levodopa-hoitoa saavilla potilailla levodopa-hoidolla ei todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta rasagiliinin puhdistumaan yhdistelmähoidossa.

*In vitro* –aineenvaihduntatutkimuksissa on todettu, että sytokromi P450 1A2 (CYP1A2) on tärkein rasagiliinin aineenvaihduntaan vaikuttava entsyymi. Annettaessa samanaikaisesti rasagiliinia ja siprofloksasiinia (CYP1A2:n estäjä) rasagiliinin AUC lisääntyi 83 %. Samanaikainen rasagiliinin ja teofylliinin (CYP1A2:n substraatti) annostelu ei vaikuttanut kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan. Potentit CYP1A2-estäjät saattavat siis muuttaa rasagiliinin plasmapitoisuutta ja niiden annossa tulisi noudattaa varovaisuutta.

Tupakoivilla potilailla plasman rasagiliinipitoisuus voi olla alentunut CYP1A2-entsyymi-induktion vuoksi.

*In vitro* –tutkimukset osoittivat, että rasagiliini pitoisuudella 1 µg/ml (vastaa 160-kertaista keskimääräistä vakaan tilan pitoisuutta  $C_{max} \sim 5,9-8,5$  ng/ml Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, mikä saavutetaan 1 mg:n toistuvalla rasagiliiniannostuksella) ei estänyt sytokromi P450-isoentsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP4A. Tulokset viittaavat siihen, että rasagiliinin terapeuttiset pitoisuudet eivät todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta näiden entsyymien substraattien kanssa.

Rasagiliinin ja entakaponin samanaikainen käyttö lisäsi rasagiliinin oraalista puhdistumaa 28 %.

*Tyramiinin ja rasagiliinin yhteisvaikutus:* Viiden tyramiinialistuskokeen tulokset (vapaaehtoisilla ja Parkinson-potilailla) ja tulokset verenpaineen kotimittauksista ruokailun jälkeen (464 potilasta, jotka käyttivät 0,5 mg tai 1 mg rasagiliinia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa levodopan kanssa kuuden kuukauden ajan ilman tyramiinirajoituksia) sekä tyramiinin ja rasagiliinin yhteisvaikutuksen puuttuminen kliinisissä tutkimuksissa joissa ei ollut tyramiinirajoituksia osoittavat, että rasagiliinia voidaan käyttää turvallisesti ilman ravinnon tyramiinirajoituksia.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Rasagiliinin käytöstä raskauden aikana ei ole saatavilla kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen liittyviä välittömiä tai välillisiä haittavaikutuksia (katso kohta 5.3). Lääkkeen määräämisessä raskaana oleville naisille tulee noudattaa varovaisuutta.

### Imetys

Tutkimustiedot osoittivat rasagiliinin estävän prolaktiinin eritystä ja siten mahdollisesti maidoneritystä. Rasagiliinin erittymisestä äidinmaitoon ei tiedetä. Lääkkeen antamisessa imettäville äideille tulee noudattaa varovaisuutta.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Potilaita on varoitettava käyttämästä vaarallisia koneita, kuten moottoriajoneuvoja, ennen kuin he ovat varmoja, ettei Rasagilin Stada -valmisteella ole heihin haitallista vaikutusta.

## 4.8 Haittavaikutukset

Rasagiliinin kliinisessä ohjelmassa lääkkeellä hoidettiin yhteensä 1 361 potilasta 3 076,4 potilasvuoden ajan. Lumelääkkeeseen vertailevissa kaksoissokkotutkimuksissa rasagiliinia annettiin 529 potilaalle 1 mg vuorokaudessa 212 potilasvuoden ajan ja 539 potilaalle annettiin lumelääkettä 213 potilasvuoden ajan.

### *Monoterapia*

Alla on lueteltu haittavaikutuksia, joita raportoitiin esiintyvän useammin 1 mg vuorokaudessa rasagiliinia saaneilla potilailla lumelääkkeeseen vertailevissa tutkimuksissa (rasagiliiniryhmä n=149, lumelääkeryhmä n=151).

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyydessä on vähintään kahden prosentin ero lumeryhmään verrattuna, on kirjoitettu *kursiivilla*. Suluissa on ilmoitettu haittavaikutuksen ilmaantuvuus (% potilaista) rasagiliinin ja vastaavasti lumelääkkeen osalta.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan käyttäen otsikoissa seuraavia määritelmiä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

<b><i>Infektiot</i></b>	
Yleinen:	<i>influenssa (4,7 % vs. 0,7 %)</i>
<b><i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i></b>	
Yleinen:	<i>ihokarsinooma (1,3 % vs. 0,7 %)</i>
<b><i>Veri ja imukudos</i></b>	
Yleinen:	<i>leukopenia (1,3 % vs. 0 %)</i>
<b><i>Immuunijärjestelmä</i></b>	
Yleinen:	<i>allergia (1,3 % vs. 0,7 %)</i>
<b><i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i></b>	
Melko harvinainen:	<i>huonontunut ruokahalu (0,7 % vs. 0 %)</i>

<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen:	<i>depressio (5,4 % vs. 2 %), aistiharhat (1,3 % vs. 0,7 %)</i>
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen:	<i>päänsärky (14,1 % vs. 11,9 %)</i>
Melko harvinainen:	<i>aivohalvaus (0,7 % vs. 0 %)</i>
<b>Silmät</b>	
Yleinen:	<i>sidekalvotulehdus (2,7 % vs. 0,7 %)</i>
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Yleinen:	<i>huimaus (2,7 % vs. 1,3 %)</i>
<b>Sydän</b>	
Yleinen:	<i>angina pectoris (1,3 % vs. 0 %)</i>
Melko harvinainen:	<i>sydäninfarkti (0,7 % vs. 0 %)</i>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleinen:	<i>nuha (3,4 % vs. 0,7 %)</i>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen:	<i>ilmavaivat (1,3 % vs. 0 %)</i>
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleinen:	<i>dermatiitti (2,0 % vs. 0 %)</i>
Melko harvinainen:	<i>rakkulaihottuma (0,7 % vs. 0 %)</i>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleinen:	<i>muskuloskeletaalinen kipu (6,7 % vs. 2,6 %), niskakipu (2,7 % vs. 0 %), niveltulehdus (1,3 % vs. 0,7 %)</i>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Yleinen:	<i>virtsaamispakko (1,3 % vs. 0,7 %)</i>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen:	<i>kuume (2,7 % vs. 1,3 %), huonovointisuus (2 % vs. 0 %)</i>

#### *Yhdistelmähoito*

Alla on lueteltu haittavaikutuksia, joita raportoitiin esiintyvän useammin potilailla, joille annettiin rasagiliinia 1 mg vuorokaudessa lumelääkkeeseen vertailevissa tutkimuksissa (rasagiliiniryhmä n=380, lumelääkeryhmä n=388). Suluissa on ilmoitettu haittavaikutuksen ilmaantuvuus (% potilaista) rasagiliinin ja vastaavasti lumelääkkeen osalta.

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyydessä on vähintään kahden prosentin ero lumelääkeryhmään verrattuna, on kirjoitettu *kursiivilla*.

Haittavaikutukset luokitellaan esiintymistiheyden mukaan käyttäen otsikoissa seuraavia määritelmiä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	
Melko harvinainen:	<i>ihomelanooma (0,5 % vs. 0,3 %)</i>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen:	<i>huonontunut ruokahalu (2,4 % vs. 0,8 %)</i>

<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen:	aistiharhat (2,9 % vs. 2,1 %), poikkeavat unet (2,1 % vs. 0,8 %)
Melko harvinainen:	sekavuus (0,8 % vs. 0,5 %)
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen:	liikehäiriö (10,5 % vs. 6,2 %)
Yleinen:	dystonia (2,4 % vs. 0,8 %), rannekanavaoireyhtymä (1,3 % vs. 0 %), tasapainohäiriö (1,6 % vs. 0,3 %)
Melko harvinainen:	aivohalvaus (0,5 % vs. 0,3 %)
<b>Sydän</b>	
Melko harvinainen:	angina pectoris (0,5 % vs. 0 %)
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen:	ortostaattinen hypotensio (3,9 % vs. 0,8 %)
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen:	vatsakipu (4,2 % vs. 1,3 %), ummetus (4,2 % vs. 2,1 %), pahoinvointi ja oksentelu (8,4 % vs. 6,2 %), suun kuivuminen (3,4 % vs. 1,8 %)
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleinen:	ihottuma (1,1 % vs. 0,3 %)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleinen:	nivelkipu (2,4 % vs. 2,1 %), niskakipu (1,3 % vs. 0,5 %)
<b>Tutkimukset</b>	
Yleinen:	laihtuminen (4,5 % vs. 1,5 %)
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
Yleinen:	kaatuminen (4,7 % vs. 3,4 %)

Parkinsonin taudin oireisiin kuuluvat aistiharhat ja sekavuus. Näitä oireita on havaittu myös Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joita on hoidettu rasagiliinilla sen markkinoille tulon jälkeen.

Vakavia haittavaikutuksia tiedetään ilmenevän käytettäessä SSRI-lääkkeitä, SNRI-lääkkeitä, trisyklisiä tai tetrasyklisiä masennuslääkkeitä samaan aikaan MAO-estäjien kanssa. Markkinoille tulon jälkeen potilailla, joita hoidettiin masennuslääkkeillä tai SNRI-lääkkeillä samanaikaisesti rasagiliinin kanssa, on raportoitu serotoniinioireyhtymätapauksia, joihin on liittynyt agitaatiota, sekavuutta, jäykkyyttä, kuumetta ja myoklonusta.

Rasagiliinin kliinisissä tutkimuksissa ei sallittu rasagiliinin samanaikaista käyttöä fluoksetiin tai fluvoksamiinin kanssa, mutta seuraavia masennuslääkkeitä ja annoksia voitiin käyttää rasagiliinitutkimuksissa: amitriptyliini  $\leq 50$  mg/vrk, tratsodoni  $\leq 100$  mg/vrk, sitalopraami  $\leq 20$  mg/vrk sertraliini  $\leq 100$  mg/vrk ja paroksetiini  $\leq 30$  mg/vrk. Serotoniinioireyhtymätapauksia ei havaittu rasagiliinin kliinisessä tutkimusohjelmassa, jossa 115 potilasta hoidettiin yhtäaikaan rasagiliinilla ja trisyklisillä masennuslääkkeillä ja 141 potilasta yhtäaikaan rasagiliinilla ja SSRI- tai SNRI-lääkkeillä.

Markkinoille tulon jälkeen potilailla, joita hoidettiin rasagiliinilla, on raportoitu kohonneeseen verenpaineeseen liittyviä tapauksia, mukaan lukien harvinaisia hypertensiiviseen kriisiin liittyviä tapauksia, jotka liittyivät tuntemattomissa määrin tyramiinia sisältävän ruoan nauttimiseen.

Yhteisvaikutuksia on raportoitu käytettäessä MAO-estäjiä yhtä aikaa sympatomimeettisten lääkevalmisteiden kanssa. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu yksi kohonneen verenpaineen tapaus

potilaalla, joka oli käyttänyt silmään tarkoitettua vasokonstriktoria tetrahydrotsoliinihydrokloridia samanaikaisesti rasagiliinin kanssa.

#### *Hillitsemishäiriöt*

Patologista pelihimoa, sukupuolisen halukkuuden lisääntymistä, sukupuolivietin ylenmääräistä voimakkuutta, pakonomaista tuhlailua tai ostamista, ahmimishäiriötä ja pakonomaista syömistä voi esiintyä potilailla, joita hoidetaan dopamiiniagonisteilla tai muilla dopaminergisillä lääkkeillä. Samanlaisia hillitsemishäiriöitä on todettu rasagiliinia käyttävillä lääkkeen tultua markkinoille. Oireina on ollut myös pakkotoimintoja, pakkoajatuksia ja impulsiivista käytöstä (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkelan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Rasagiliinin yliannostuksen seurauksena, annoksilla 3 – 100 mg, on raportoitu oireita, kuten dysforia, hypomania, hypertensiivinen kriisi ja serotoniinioireyhtymä.

Yliannostus voi mahdollisesti liittyä sekä MAO-A:n että MAO-B:n merkittävään estoon. Yhdellä 20 mg kerta-annoksella ja kymmenen vuorokauden 10 mg vuorokausiannoksella terveille vapaaehtoisille suoritetuissa tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset olivat lieviä tai kohtalaisia eivätkä liittyneet rasagiliinilääkitykseen. Pitkäaikaista levodopahoitoa saavilla potilailla tehdyssä annosta nostavassa tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin rasagiliinia 10 mg/vrk, raportoitiin ei-toivottuja sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia reaktioita (mm. korkea verenpaine ja posturaalinen hypotensio), jotka lakkasivat lääkityksen loputtua. Nämä oireet voivat muistuttaa ei-selektiivisten MAO-estäjien käytön yhteydessä havaittuja oireita.

### Hoito

Mitään erityistä vastalääkettä ei ole olemassa. Yliannostustapauksissa potilaita tulee tarkkailla ja aloittaa sopiva oireenmukainen elintoimintoja tukeva hoito.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, MAO-B:n estäjät, ATC-koodi: N04BD02

#### Vaikutusmekanismi

Rasagiliini on potentti, irreversibeli, selektiivinen MAO-B:n estäjä, joka voi aiheuttaa ekstrasellulaarisen dopamiinitason nousua striatumissa. Kohonnut dopamiinitaso ja siitä aiheutuva 8 lisääntynyt

dopaminerginen toiminta todennäköisesti aikaansaavat rasagiliinin suotuisan vaikutuksen dopaminergisissa liikehäiriöissä.

1-Aminoindaani on tärkeä, aktiivinen metaboliitti, eikä se ole MAO-B:n estäjä.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Rasagiliinin hoitoteho selvitettiin kolmessa tutkimuksessa: monoterapiahoitona tutkimuksessa I ja levodopahoitoon lisättynä tutkimuksissa II ja III.

#### *Monoterapia:*

Tutkimuksessa I, jossa ei ollut vaikuttavaa vertailulääkeainetta, yhteensä 404 potilaalle annettiin satunnaisesti lumelääkettä (138 potilasta), rasagiliinia 1 mg/vrk (134 potilasta) tai rasagiliinia 2 mg/vrk (132 potilasta) 26 viikon ajan.

Tässä tutkimuksessa tehokkuuden ensisijaisena mittarina oli muutos lähtötasolta käyttäen Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, osat I-III) -mittauslaskua. Muutoksen keskiarvo lähtötasolta viikkoon 26/kokeen päättymiseen (LOCF, Last Observation Carried Forward) oli tilastollisesti merkitsevä (UPDRS, osat I-III: rasagiliini 1 mg verrattuna lumelääkkeeseen -4,2, 95 % CI [-5,7, -2,7];  $p < 0,0001$ ; rasagiliini 2 mg verrattuna lumelääkkeeseen -3,6, 95 % CI [-5,0, -2,1];  $p < 0,0001$ ), UPDRS Motor, osa II: 1 mg rasagiliinia verrattuna lumelääkkeeseen -2,7, 95 % CI [-3,87, -1,55],  $p < 0,0001$ ; 2 mg rasagiliinia verrattuna lumelääkkeeseen -1,68, 95 % CI [-2,85, -0,51],  $p = 0,0050$ ). Vaikutus oli selvä, vaikkakin pieni tässä potilasryhmässä, jonka sairaus oli lievä. Lääke vaikutti merkitsevästi ja suotuisasti elämänlaatuun (PD-QUALIF-asteikolla arvioitaessa).

#### *Yhdistelmähoito:*

Tutkimuksessa II potilaat satunnaistettiin ryhmiin, joissa heille annettiin lumelääkettä (229 potilasta) tai rasagiliinia 1 mg/vrk (231 potilasta) tai katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) estäjää entakaponia 200 mg yhdessä levodopan (LD) ja dekarboksylaasi-estäjän kanssa (227 potilasta) 18 viikon ajan. Tutkimuksessa III potilaat saivat satunnaisesti joko lumelääkettä (159 potilasta), rasagiliinia 0,5 mg/vrk (164 potilasta), tai rasagiliinia 1 mg/vrk (149 potilasta) 26 viikon ajan.

Kummassakin tutkimuksessa tehokkuuden ensisijaisena mittarina oli hoitojakson vuorokauden aikana "OFF"-tilassa vietettyjen tuntien määrän (määritelty "24-tunnin" kotipäiväkirjoista joita täytettiin 3 vuorokautta ennen jokaista arviointikäyntiä) muutos lähtötasolta.

Tutkimuksessa II ero "OFF"-tilassa vietettyjen tuntien määrän keskiarvossa lumelääkkeeseen verrattuna oli -0,78 h, 95 % CI [-1,18, -0,39],  $p = 0,0001$ . "OFF"-ajan keskiarvon kokonaisväheneminen vuorokautta kohti oli entakaponiryhmässä (-0,80 h, 95 % CI [-1,20, -0,41],  $p < 0,0001$ ) samaa tasoa kuin 1 mg rasagiliinia saaneessa ryhmässä. Tutkimuksessa III muutoksen keskiarvo lumelääkkeeseen verrattuna oli -0,94 h, 95 % CI [-1,36, -0,51],  $p < 0,0001$ . Rasagiliinia 0,5 mg saaneessa ryhmässä havaittiin myös tilastollisesti merkitsevä parannus lumelääkkeeseen verrattuna, mutta muutos oli suuruudeltaan vähäisempi. Näiden tulosten luotettavuus varmistettiin tilastollisten mallien avulla ja osoitettiin kolmella tavalla (ITT, per protocol ja tutkimuksen loppuun asti osallistuneiden koehenkilöiden avulla).

Toissijaisiin tehoa mittaaviin arviointeihin kuului tutkijan kokonaisarvio potilaan tilasta, osia päivittäisen toimintakyvyn arvioinnista (ADL), kun tila oli huonompi (OFF) ja UPDRS asteikon motoristen toimintojen osio, kun potilaan tila oli parempi (ON).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Rasagiliini imeytyy nopeasti saavuttaen huippupitoisuuden plasmassa ( $C_{max}$ ) noin puolessa tunnissa. Yhden rasagiliiniannoksen hyötöosuus on noin 36 %.



Ruoka ei vaikuta rasagiliinin  $T_{\max}$ -arvoon, vaikka  $C_{\max}$  ja kokonaisaltistus (AUC) pienenevät,  $C_{\max}$  noin 60 % ja AUC noin 20 %, kun lääke otetaan rasvaisen aterian yhteydessä. Koska vaikutus AUC:hen ei ole merkittävä, rasagiliinia voidaan ottaa ruoan yhteydessä tai tyhjiin vatsaan.

### Jakautuminen

Keskimääräinen jakaantumistilavuus yhden laskimoon annetun rasagiliiniannoksen jälkeen on 243 l. Rasagiliinin plasman proteiineihin sitoutuminen  $^{14}\text{C}$ -merkityn rasagiliinin oraalisen annostelun jälkeen on noin 60-70 %.

### Biotransformaatio

Rasagiliini metaboloituu lähes täydellisesti maksassa ennen elimistöä erittymistä. Rasagiliinin aineenvaihdunta etenee kahta pääreittiä: N-dealkylaatio ja/tai hydroksylaatio ja siinä syntyy seuraavia aineita: 1-Aminoindaani, 3-hydroksi-N-propargyli-1-aminoindaani ja 3-hydroksi-1-aminoindaani. In vitro -kokeet osoittavat että rasagiliiniaineenvaihdunnan molemmat reitit ovat riippuvaisia sytokromi P450 -järjestelmästä CYP1A2:n ollessa pääasiallinen rasagiliinin aineenvaihduntaan osallistuva isoentsyymi. Rasagiliinin ja sen aineenvaihduntatuotteiden konjugoitumisen havaittiin myös olevan tärkeä glukuronideja tuottava eliminaatioreitti.

### Eliminaatio

$^{14}\text{C}$ -merkityn suun kautta annetun rasagiliinin eliminaatio tapahtui ensisijaisesti virtsaan (62,6 %) ja toissijaisesti ulosteiden mukana (21,8 %). Yhteensä 84,4 % annoksesta eliminoitui 38 vuorokauden pituisen jakson aikana. Alle 1 % rasagiliinista erittyi muuttumattomana virtsaan.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Rasagiliinin farmakokinetiikka on lineaarista 0,5-2 mg annosalueella. Sen lopullinen puoliintumisaika on 0,6-2 tuntia.

### Ominaisuudet potilaissa

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta: Potilailla, joiden maksan toiminta oli lievästi heikentynyt, kasvoi AUC 80 % ja  $C_{\max}$  38 %. Potilailla, joiden maksan toiminta oli kohtalaisesti heikentynyt, AUC kasvoi 568 % ja  $C_{\max}$  83 % (katso kohta 4.4).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta: Rasagiliinin farmakokineettiset ominaisuudet potilailla, joiden munuaisten toiminta oli lievästi (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min) ja kohtalaisesti (kreatiniinipuhdistuma 30-49 ml/min) heikentynyt, olivat samanlaiset kuin terveillä koehenkilöillä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvien annosten toksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien tavanomaisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisille.

Rasagiliinilla ei havaittu genotoksisia vaikutuksia *in vivo* eikä useissa *in vitro* -koejärjestelyissä, joissa käytettiin bakteereja tai maksasoluja. Metaboliittiaktivaatiota käytettäessä rasagiliini lisäsi kromosomipoikkeavuuksia käytettäessä sytotoksisia pitoisuuksia, joihin ei päästä kliinisessä käytössä.

Rasagiliinilla ei ollut karsinogeenista vaikutusta rottiin käytettäessä systeemistä altistusta, joka oli 84–339 kertaa korkeampi kuin ihmisellä 1 mg:n vuorokausiannoksella odotettavissa oleva plasma-altistus. Hiirillä todettiin tavallista enemmän ilmatiehyiden ja keuhkorakkuloiden adenoomia ja/tai karsinomia, kun systeeminen altistus oli 144–213 kertaa korkeampi kuin ihmisellä 1 mg:n vuorokausiannoksella odotettavissa oleva plasma-altistus.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mikrokiteinen selluloosa  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Natriumtärkkelysglykolaatti  
Povidoni  
Fosforihappo  
Steariinihappo

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

42 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaukset: OPA/Al/PVC/Al28 tai 112 tabletin läpipainopakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

33164

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.12.2015