

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasagiline Sandoz 1 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 mg rasagiliinia (rasagiliinitartraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,035 mg natriumia per tabletti (alle 1 mmol natriumia per tabletti).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä, litteitä, viistoreunaisia tabletteja (6,5 mm).

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Rasagiline Sandoz on tarkoitettu aikuisten idiopaattisen Parkinsonin taudin hoitoon joko yksinään (ilman levodopaa) tai yhdistelmähoitona (levodopan kanssa) potilaille, joilla on tilan vaihteluita.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suosittelut annos rasagiliinia on 1 mg (yksi Rasagiline Sandoz -tabletti) kerran vuorokaudessa ilman levodopaa tai yhdessä sen kanssa.

##### *Iäkkäät*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Rasagiliini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Rasagiliinin käyttöä potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, pitää välttää. On noudatettava erityistä varovaisuutta aloitettaessa rasagiliinihoitoa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Rasagiliinihoito pitää lopettaa potilailla joilla havaitaan lievän maksan vajaatoiminnan pahenevan kohtalaiseksi vajaatoiminnaksi (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Erityiset varotoimet eivät ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

##### *Pediatriset potilaat*

Rasagiline Sandoz -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää Rasagiline Sandoz -valmistetta pediatristen potilaiden Parkinsonin taudin hoidossa.

#### Antotapa

Suun kautta.

Rasagiline Sandoz 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 (ks. kohta 4.5). Rasagiliinihoidon lopettamisen jälkeen on odotettava vähintään 14 vuorokautta ennen MAO-estäjillä tai petidiinillä tapahtuvan hoidon aloittamista.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Rasagiliinin samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Rasagiliinin samanaikaista käyttöä fluoksetiin tai fluvoksamiinin kanssa pitää välttää (ks. 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.

Rasagiliinia ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti deksametorfaanin tai sympatomimeettisten lääkevalmisteiden kanssa, kuten nenän tai suun kautta annosteltavat nenän tukkoisuutta vähentävät valmisteet tai flunssalääkkeet, jotka sisältävät efedriiniä tai pseudoefedriiniä (ks. kohta 4.5).

#### *Rasagiliinin ja levodopan samanaikainen käyttö*

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

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

#### Dopaminergiset vaikutukset

##### *Liiallinen päiväaikainen väsymys ja tahaton nukahtelu*

Rasagiliini voi aiheuttaa päiväaikaista uneliaisuutta, raukeutta ja toisinaan myös tahatonta nukahtelua arkielämän toimien yhteydessä etenkin, jos sitä käytetään yhdessä muiden dopaminergisten lääkevalmisteiden kanssa. Potilaille on kerrottava tästä, ja heitä on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta auton ajon tai koneiden käytön yhteydessä rasagiliinihoidon aikana. Potilaiden, joilla on esiintynyt unisuutta ja/tai tahatonta nukahtelua, on vältettävä autolla ajamista ja koneiden käyttämistä (ks. kohta 4.7).

##### *Hillitsemishäiriöt*

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 käyttöoireista, 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.

### Melanooma

Kliinisen kehitystyön aikana ilmenneet 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 pitää arvioida kaikki epäilyttävät ihomuutokset.

### Maksan vajaatoiminta

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### MAO-estäjät

Rasagiliini on vasta-aiheista muiden MAO-estäjien (myös itsehoitolääkkeiden tai rohdosvalmisteiden, kuten mäkikuisman) kanssa, koska yhtäaikaaisesti käytettynä seurauksena voi olla ei-selektiivinen MAO-esto, joka saattaa johtaa hypertensiiviseen kriisiin (ks. kohta 4.3).

### Petidiini

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

### Sympatomimeettiset aineet

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 nenän tukkoisuutta vähentävät valmisteet tai flunssalääkkeet, jotka sisältävät efedriiniä tai pseudoefedriiniä (ks. kohta 4.4).

### Dekstrometorfaani

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

### SNRI-lääkkeet/SSRI-lääkkeet/tri- ja tetrasykliset masennuslääkkeet

Rasagiliinin ja fluoksetiinin tai fluvoksamiinin samanaikaista käyttöä pitää välttää (ks. kohta 4.4).

Rasagiliinin ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) tai selektiivisten serotoniini-noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) yhtäaikaisten käyttöön kliinisissä tutkimuksissa, ks. 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 on noudatettava varovaisuutta.

### CYP1A2:n toimintaan vaikuttavat aineet

*In vitro* -aineenvaihduntatutkimuksissa on todettu, että sytokromi P450 1A2 (CYP1A2) on tärkein rasagiliinin aineenvaihduntaan vaikuttava entsyymi.

### CYP1A2:n estäjät

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 on noudatettava varovaisuutta.

#### CYP1A2:n induorit

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

#### Muut sytokromi P450 -isoentsyymit

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että rasagiliini pitoisuudella 1 mikrog/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 (ks. kohta 5.3).

#### Levodopa ja muut Parkinsonin taudin lääkkeet

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, jotka saivat rasagiliinia pitkäaikaisen levodopahoidon kanssa, levodopahoidolla ei todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta rasagiliinin puhdistumaan yhdistelmähoidossa.

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

#### Tyramiinin ja rasagiliinin yhteisvaikutus

Viiden tyramiinialtistustutkimuksen tulokset (vapaaehtoisilla ja Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla) ja tulokset verenpaineen kotimittauksista ruokailun jälkeen (464 potilasta, jotka käyttivät 0,5 mg tai 1 mg rasagiliinia tai lumelääkettä vuorokaudessa levodopan kanssa kuuden kuukauden ajan ilman tyramiininrajoituksia) sekä tyramiinin ja rasagiliinin yhteisvaikutuksen puuttuminen kliinisissä tutkimuksissa, joissa ei ollut tyramiininrajoituksia, osoittavat, että rasagiliinia voidaan käyttää turvallisesti ilman ravinnon tyramiininrajoituksia.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja rasagiliinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi rasagiliinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

#### Imetys

Ei-kliiniset tiedot ovat osoittaneet rasagiliinin estävän prolaktiinin eritystä ja siten mahdollisesti maidoneritystä. Ei tiedetä, erittykö rasagiliini ihmisen rintamaitoon. Lääkkeen antamisessa imettäville äideille tulee noudattaa varovaisuutta.

#### Hedelmällisyys

Saatavana ei ole tietoja rasagiliinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Ei-kliinisten tietojen perusteella rasagiliini ei vaikuta hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Rasagiliinilla voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, jos potilaalla esiintyy unisuutta ja/tai tahatonta nukahtelua.

Potilaita on varoitettava käyttämästä vaarallisia koneita, myös moottoriajoneuvoja, ennen kuin he ovat kohtuullisen varmoja, ettei rasagiliinilla ole heihin haitallista vaikutusta.

Jos rasagiliinihoitoa saavalla potilaalla esiintyy unisuutta ja/tai tahatonta nukahtelua, potilasta on kehoitettava välttämään autolla ajamista ja sellaisia toimia, joissa heikentynyt tarkkaavaisuus voisi

johtaa potilaan itsensä tai jonkun toisen vakavaan vammaan tai kuolemaan (esim. koneiden käyttö), kunnes potilas on käyttänyt rasagiliinia ja muita dopaminergisiä lääkkeitä riittävän kauan voidakseen arvioida, onko lääkityksellä haitallinen vaikutus hänen henkiseen ja/tai motoriseen toimintakykyynsä.

Jos hoidon missään vaiheessa potilaan uneliaisuus lisääntyy tai hänellä esiintyy tavallista enemmän tahatonta nukahtelua arkielämän toiminna (esim. television katselu, autossa matkustaminen yms.), potilaan ei pidä ajaa autoa eikä tehdä mitään mahdollisesti vaarallisia toimia.

Jos potilaalla on esiintynyt unisuutta ja/tai nukahtelua ennen rasagiliinin käytön aloittamista, hänen ei pidä ajaa autoa, käyttää koneita tai työskennellä korkeissa paikoissa hoidon aikana.

Potilaita on varoitettava rauhoittavien lääkevalmisteiden, alkoholin ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (esim. bentsodiatsepiinit, psykoosiläkkeet, masennuslääkkeet) mahdollisista additiivisista vaikutuksista, jos niitä käytetään samanaikaisesti rasagiliinin kanssa tai jos samanaikaisesti käytetään plasman rasagiliinipitoisuutta suurentavia lääkkeitä (esim. siprofloksasiinia) (ks. kohta 4.4).

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat: pelkkää rasagiliinia käytettäessä päänsärky, masennus, huimaus ja flunssa (influenssa ja nuha); levodopan kanssa käytettynä liikehäiriöt, ortostaattinen hypotensio, kaatuminen, vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu sekä suun kuivuminen; ja molempien hoitojen yhteydessä muskuloskeletaalinen kipu, kuten selkä- ja niskakipu sekä nivelkipu. Lääkkeen käyttöä ei lopetettu tavallista useammin näiden haittavaikutusten takia.

##### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan käyttäen 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 ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

##### Monoterapia

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, joita raportoitiin esiintyvän useammin 1 mg vuorokaudessa rasagiliinia saaneilla potilailla lumelääkkeeseen vertailevissa tutkimuksissa.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<b>Infektiot</b>		Influenssa		
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>		Ihokarsinooma		
<b>Veri ja imukudos</b>		Leukopenia		
<b>Immuunijärjestelmä</b>		Allergia		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>			Huonontunut ruokahalu	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Depressio, aistiharhat*		Hillitsemishäiriöt*
<b>Hermosto</b>	Päänsärky		Aivohalvaus	Serotoniinioireyhtymä*, liiallinen päiväaikainen väsymys ja tahaton

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
				nukahtelu*
<b>Silmät</b>		Sidekalvotulehdus		
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		Huimaus		
<b>Sydän</b>		Angina pectoris	Sydäninfarkti	
<b>Verisuonisto</b>				Korkea verenpaine*
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Nuha		
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Ilmavaivat		
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>		Dermatiitti	Rakkulaihottuma	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Muskuloskeletaalin kipu, niskakipu, niveltulehdus		
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>		Virtsaamispakko		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Kuume, huonovointisuus		

\* Ks. valikoitujen häirtävaikutusten kuvaus

#### Yhdistelmähoito

Alla olevassa taulukossa on lueteltu häirtävaikutuksia, joita raportoitiin esiintyvän useammin potilailla, joille annettiin rasagiliinia 1 mg vuorokaudessa lumeeseen vertailevissa tutkimuksissa.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>			Ihomelanooma*	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>		Huonontunut ruokahalu		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Aistiharhat*, poikkeavat unet	Sekavuus	Hillitsemishäiriöt*
<b>Hermosto</b>	Liikehäiriöt	Dystonia, rannekanavaoireyhtymä, tasapainohäiriö	Aivohalvaus	Serotoniinioireyhtymä*, liiallinen päiväaikainen väsymys ja tahaton nukahtelu*
<b>Sydän</b>			Angina pectoris	
<b>Verisuonisto</b>		Ortostaattinen hypotensio*		Korkea verenpaine*
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Vatsakipu, ummetus, pahoinvointi ja oksentelu, suun kuivuminen		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihottuma		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, niskakipu		
Tutkimukset		Laihtuminen		
Vammat ja myrkytykset		Kaatuminen		

\* Ks. valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Ortostaattinen hypotensio*

Sokkoutetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa vaikeaa ortostaattista hypotensiota raportoitiin yhdellä tutkittavalla (0,3 %) rasagiliiniryhmässä (yhdistelmähoitotutkimuksissa), mutta ei yhdelläkään tutkittavalla lumeryhmässä. Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot viittaavat myös siihen, että ortostaattista hypotensiota esiintyy useimmiten rasagiliinihoidon kahden ensimmäisen kuukauden aikana, ja sen esiintyvyys laskee ajan myötä.

#### *Korkea verenpaine*

Rasagiliini on selektiivinen MAO-B-estäjä, eikä siihen ole liittynyt lisääntyneitä herkkyyttä tyramiinille suositellulla annoksella (1 mg/vrk). Sokkoutetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (monoterapia ja yhdistelmähoito) vaikeaa hypertensiota ei raportoitu yhdelläkään rasagiliiniryhmään kuuluneella tutkittavalla. Markkinoille tulon jälkeen potilailla, joita hoidettiin rasagiliinilla, on raportoitu kohonneeseen verenpaineeseen liittyviä tapauksia, mukaan lukien harvinaisia, vakavia hypertensiiviseen kriisiin liittyviä tapauksia, jotka liittyivät tuntemattomissa määrin tyramiinia sisältävän ruoan nauttimiseen. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu yksi kohonneen verenpaineen tapaus potilaalla, joka oli käyttänyt silmään tarkoitettua vasokonstriktoria tetrahydrotsoliinihydrokloridia samanaikaisesti rasagiliinin kanssa.

#### *Hillitsemishäiriöt*

Yhdessä lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa raportoitiin yhdestä tapauksesta sukupuolivietin ylenmääräistä voimakkuutta. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen, mutta niiden yleisyys on tuntematon: pakkotoiminnot, pakonomainen ostaminen, dermatillomania, dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä, hillitsemishäiriö, impulsiivinen käytös, kleptomania, varastelu, pakkoajatukset, pakko-oireinen häiriö, stereotypiat, uhkapelien pelaaminen, patologinen pelihimo, sukupuolisen halukkuuden lisääntyminen, sukupuolivietin ylenmääräinen voimakkuus, psykoseksuaalinen häiriö, seksuaalisesti sopimaton käytös. Puolet raportoiduista hillitsemishäiriöistä arvioitiin vakaviksi. Vain yksittäistapauksissa potilas ei ollut toipunut raportointivaiheessa.

#### *Liiallinen päiväaikainen väsymys ja tahaton nukahtelu*

Liiallista päiväaikaista väsymystä (hypersomniaa, letargiaa, sedaatiota, unikohtauksia, unisuutta, tahatonta nukahtelua) voi esiintyä potilailla, joita hoidetaan dopamiiniagonisteilla ja/tai muilla dopaminergisillä lääkkeillä. Samanlaista liiallista päiväaikaista väsymystä on todettu rasagiliinia käyttävillä lääkkeen tultua markkinoille. Tapauksia, joissa rasagiliinia ja muita dopaminergisiä lääkevalmisteita saaneet potilaat ovat nukahtaneet kesken arkielämän toimien, on raportoitu. Monet näistä potilaista raportoivat unisuutta rasagiliinin ja muiden dopaminergisten lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä, mutta jotkut eivät olleet havainneet mitään varoittavia merkkejä, kuten liiallista uneliaisuutta, ja uskoivat olleensa virkeitä juuri ennen tapahtumaa. Joitakin näistä tapahtumista on raportoitu yli 1 vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta.

#### *Aistiharhat*

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

jälkeen.

#### *Serotoniinioireyhtymä*

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 (ks. kohta 4.5).

Markkinoille tulon jälkeen potilailla, joita hoidettiin masennuslääkkeillä, meperidiinillä, tramadolilla, metadonilla tai propoksifeenillä samanaikaisesti rasagiliinin kanssa, on raportoitu mahdollisesti henkeä uhkaavia serotoniinioireyhtymätapauksia, joihin on liittynyt agitaatiota, sekavuutta, jäykkyyttä, kuumetta ja myoklonusta.

#### *Pahanlaatuinen melanooma*

Ihomelanooman ilmaantuvuus lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa oli 2/380 (0,5 %) 1 mg:n rasagiliinin ja levodopan yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä ja 1/388 (0,3 %) lumeryhmässä. Pahanlaatuisia melanoomia raportoitiin myös markkinoille tulon jälkeen. Kaikki raportoیدut tapaukset arvioitiin vakaviksi.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan 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 hypomania, hypertensiivinen kriisi ja serotoniinioireyhtymä.

Yliannostus voi mahdollisesti liittyä sekä MAO-A:n että MAO-B:n merkittävään estoon. Yhdellä 20 mg:n kerta-annoksella ja kymmenen vuorokauden 10 mg:n vuorokausiannoksella terveille vapaaehtoisille suoritetuissa tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset olivat lieviä tai kohtalaisia eivätkä ne liittyneet rasagiliinilääkitykseen. Pitkäaikaista levodopahoitoa saavilla potilailla tehdyssä annosta nostavassa tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin rasagiliinia 10 mg/vrk, raportoitiin ei-toivottuja sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia haittavaikutuksia (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 pitää 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 potenti, irreversiibeli, selektiivinen MAO-B:n estäjä, joka voi aiheuttaa ekstrasellulaarisen dopamiinitason nousua striatumissa. Kohonnut dopamiinitaso ja siitä aiheutuva lisääntynyt dopaminerginen toiminta todennäköisesti saavat aikaan rasagiliinin dopaminergisten liikehäiriöiden malleissa todetun suotuisan vaikutuksen dopaminergisissa liikehäiriöissä.

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

### Klininen teho ja turvallisuus

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

#### *Monoterapia*

Tutkimuksessa I, jossa ei ollut vaikuttavaa vertailulääkeainetta, yhteensä 404 potilaalle annettiin satunnaisesti lumetta (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) -mittataulukkoa. Muutoksen keskiarvo lähtötasolta viikkoon 26/kokeen päättymiseen (LOCF, Last Observation Carried Forward) oli tilastollisesti merkitsevä (UPDRS, osat I–III: rasagiliini 1 mg verrattuna lumeeseen -4,2, 95 % luottamusväli [-5,7, -2,7];  $p < 0,0001$ ; rasagiliini 2 mg verrattuna lumeeseen -3,6, 95 % luottamusväli [-5,0, -2,1];  $p < 0,0001$ ), UPDRS Motor, osa II: rasagiliini 1 mg verrattuna lumeeseen -2,7, 95 % luottamusväli [-3,87, -1,55],  $p < 0,0001$ ; rasagiliini 2 mg verrattuna lumeeseen -1,68, 95 % luottamusväli [-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 lumetta (229 potilasta) tai rasagiliinia 1 mg/vrk (231 potilasta) tai katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) estäjää entakaponia 200 mg yhdessä levodopan (LD)/dekarboksylaasi-estäjän kanssa (227 potilasta) 18 viikon ajan. Tutkimuksessa III potilaat saivat satunnaistetusti joko lumetta (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 hoitajakson vuorokauden aikana "OFF"-ajan tuntimäärän (määritetty "24-tuntin" kotipäiväkirjoista joita täytettiin 3 vuorokautta ennen jokaista arviointikäyntiä) muutos lähtötasolta.

Tutkimuksessa II ero "OFF"-ajan pituuden keskiarvossa lumeeseen verrattuna oli -0,78 tuntia, 95 %:n luottamusväli [-1,18, -0,39],  $p = 0,0001$ . "OFF"-ajan keskiarvon kokonaisvähenneminen vuorokautta kohti oli entakaponiryhmässä (-0,80 tuntia, 95 %:n luottamusväli [-1,20, -0,41],  $p < 0,0001$ ) samaa tasoa kuin 1 mg rasagiliinia saaneessa ryhmässä. Tutkimuksessa III muutoksen keskiarvo lumeeseen verrattuna oli -0,94 tuntia, 95 %:n luottamusväli [-1,36, -0,51],  $p < 0,0001$ . Rasagiliinia 0,5 mg saaneessa ryhmässä havaittiin myös tilastollisesti merkitsevä parannus lumeeseen 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). Rasagiliinilla saavutettiin tilastollisesti merkitsevä hyöty verrattuna lumeeseen.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Rasagiliini imeytyy nopeasti saavuttaen huippupitoisuuden plasmassa ( $C_{\max}$ ) noin puolessa tunnissa. Yhden rasagiliiniannoksen hyötyosuus 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 tyhjään mahaan.

### 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 pääreitillä: N-dealkylaatio ja/tai hydroksylaatio ja siinä syntyy seuraavia aineita: 1-Aminoindaani, 3-hydroksi-N-propargyyli-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. *Ex vivo*- ja *in vitro* -kokeet ovat osoittaneet, ettei rasagiliini ole tärkeimpien CYP450 -entsyymien estäjä eikä induosori (ks. kohta 4.5).

### 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:n annosalueella Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla. Terminaalinen puoliintumisaika on 0,6–2 tuntia.

### 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 % (ks. kohta 4.4).

### Munuaisten vajaatoiminta

Rasagiliinin farmakokineettiset ominaisuudet potilailla, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt lievästi (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) tai kohtalaisesti (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min), olivat samanlaiset kuin terveillä koehenkilöillä.

### Iäkkäät potilaat

Ikä ei juurikaan vaikuta rasagiliinin farmakokinetiikkaan iäkkäillä potilailla (> 65-vuotiailla) (ks. kohta 4.2).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten 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. Kun koejärjestelyissä käytettiin metabolista aktivaatiota, 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 suurempi 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**

Selluloosa, mikrokiteinen  
Maissitärkkelys  
Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Talkki  
Natriumstearyylifumaraatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Alumiini/alumiini läpipainopakkaukset, läpinäkyvät PVC/PE/PVdC-alumiini läpipainopakkaukset. Pakkaus koot 10, 28, 30, 98, 100 ja 112 tablettia.

HDPE -tablettipurkit, joissa lapsiturvallinen kuivatusainetta (silikageeli) sisältävä PP-kierrekorkki. Pakkaus koot 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

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

33210

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.11.2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.08.2019

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasagiline Sandoz 1 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 1 mg rasagilin (som rasagiline tartrate).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 0,035 mg natrium per tablett (mindre än 1 mmol natrium per tablett).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita eller naturvita, runda, platta, tabletter med sneda kanter (6,5 mm).

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Rasagiline Sandoz är avsett för vuxna för behandling av idiopatisk Parkinsons sjukdom som monoterapi (utan levodopa) eller som tilläggsbehandling (med levodopa) till patienter med otillräcklig effekt av levodopa i slutet av dosintervall (end-of-dose-fluktuationer).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Rekommenderad dos rasagilin är 1 mg (en tablett Rasagiline Sandoz) dagligen, att tas med eller utan levodopa.

##### *Äldre*

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Rasagilin är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Användning av rasagilin hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör undvikas. Försiktighet bör iakttas när behandling med rasagilin sätts in till patienter med mildt nedsatt leverfunktion. Om patienter med mildt nedsatt leverfunktion utvecklar måttligt nedsatt leverfunktion skall behandling med rasagilin avbrytas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Inga särskilda försiktighetsåtgärder är nödvändiga för patienter med nedsatt njurfunktion.

### *Pediatrik population*

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

### Administreringssätt

För oral användning.

Rasagiline Sandoz kan tas med eller utan föda.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med andra monoaminoxidas (MAO) hämmare (inklusive receptfria läkemedel och naturläkemedel som t.ex. Johannesört) eller petidin (se avsnitt 4.5). Det skall vara ett uppehåll på minst 14 dagar mellan utsättandet av rasagilin och insättandet av behandling med MAO-hämmare eller petidin.

Kraftigt nedsatt leverfunktion.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Samtidig användning av rasagilin och andra läkemedel

Samtidig användning av rasagilin och fluoxetin eller fluvoxamin bör undvikas (se avsnitt 4.5). Minst fem veckor bör passera mellan avslutandet av behandlingen med fluoxetin och insättande av behandling med rasagilin. Minst 14 dagar bör passera mellan avslutandet av behandlingen med rasagilin och insättande av behandling med fluoxetin eller fluvoxamin.

Samtidig användning av rasagilin och dextrometofan eller sympatomimetika, t. ex. av den typ som finns i avsvällande medel för näsa och svalg eller förkylningsläkemedel innehållande efedrin eller pseudoefedrin, rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

### *Samtidig användning av rasagilin och levodopa*

Eftersom rasagilin förstärker effekterna av levodopa, kan biverkningarna av levodopa öka, och redan förekommande dyskinesi förvärras. Genom att minska dosen av levodopa kan denna biverkning mildras.

Det har förekommit rapporter om hypotensiva effekter när rasagilin tas samtidigt med levodopa. Patienter med Parkinsons sjukdom är särskilt utsatta för biverkningar relaterade till hypotoni på grund av redan förekommande gångrubbningar.

### Dopaminerga effekter

#### *Överdriven sömnhet under dagtid och episoder av plötsliga sömnattacker*

Rasagilin kan ge upphov till dåsighet och somnolens under dagtid samt i vissa fall, i synnerhet om det används tillsammans med andra dopaminerga läkemedel, plötsliga sömnattacker under vardagliga aktiviteter. Patienter måste informeras om detta och rådas att iaktta försiktighet i samband med framförande av fordon eller användning av maskiner under behandling med rasagilin. Patienter som har upplevt somnolens och/eller en episod av plötsliga sömnattacker måste avstå från att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.7).

#### *Impulskontrollstörningar*

Impulskontrollstörningar kan uppträda hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller dopaminerga behandlingar. Liknande rapporter av impulskontrollstörningar har också inkommit efter marknadsintroduktion av rasagilin. Patienter bör regelbundet monitoreras för utvecklingen av impulskontrollstörningar. Patienter och vårdgivare ska göras uppmärksamma på de beteendesymtom

på impulskontrollstörningar som observerades hos patienter som behandlats med rasagilin, inklusive fall med tvångsmässigt beteende, tvångstankar, patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller köpande.

#### Melanom

Under det kliniska utvecklingsprogrammet, föranledde förekomsten av fall av melanom antagandet om ett möjligt samband med rasagilin. Insamlade data tyder på att Parkinsons sjukdom, och inte något speciellt läkemedel, är förenat med en högre risk för hudcancer (inte enbart melanom). Alla misstänkta hudförändringar bör undersökas av en specialist.

#### Nedsatt leverfunktion

Försiktighet bör iakttas när behandling med rasagilin påbörjas hos patienter med mild nedsatt leverfunktion. Användning av rasagilin till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör undvikas. Om patienter med mild leverfunktionsnedsättning utvecklar måttlig leverfunktionsnedsättning bör behandling med rasagilin avbrytas (se avsnitt 5.2).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### MAO-hämmare

Rasagilin är kontraindicerat tillsammans med andra MAO-hämmare (inklusive receptfria läkemedel och naturläkemedel som t.ex. Johannesört) då det finns risk för icke-selektiv MAO-hämning, vilket kan leda till hypertensiv kris (se avsnitt 4.3).

#### Petidin

Allvarliga biverkningar har rapporterats vid samtidig användning av petidin och MAO-hämmare, inklusive selektiva MAO-B-hämmare. Samtidig administrering av rasagilin och petidin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

#### Sympatomimetika

Med MAO-hämmare har det förekommit rapporter om läkemedelsinteraktioner vid samtidig användning med sympatomimetika. På grund av den MAO-hämmande effekten av rasagilin rekommenderas inte samtidig administrering av rasagilin och sympatomimetika av den typ som finns i avsvällande medel för näsa och svalg eller förkylningsläkemedel innehållande efedrin eller pseudoefedrin (se avsnitt 4.4).

#### Dextrometorfan

Läkemedelsinteraktioner har rapporterats vid samtidig användning av dextrometorfan och icke-selektiva MAO-hämmare. Med hänsyn till den MAO-hämmande effekten av rasagilin rekommenderas inte samtidig administrering av rasagilin och dextrometorfan (se avsnitt 4.4).

#### SNRI/SSRI/tri- och tetracykliska antidepressiva medel

Samtidig användning av rasagilin och fluoxetin eller fluvoxamin bör undvikas (se avsnitt 4.4).

För samtidig användning av rasagilin med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)/ selektiva serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) i kliniska prövningar, se avsnitt 4.8.

Allvarliga biverkningar har rapporterats vid samtidig användning av SSRI, SNRI, tricykliska- och tetracykliska antidepressiva medel, samt MAO-hämmare. Med anledning av den MAO-hämmande aktiviteten av rasagilin, bör därför antidepressiva läkemedel administreras med försiktighet.

#### Medel som påverkar aktiviteten hos CYP1A2

Metabolismstudier *in vitro* har indikerat att cytokrom P450 1A2 (CYP1A2) är det enzym som huvudsakligen är ansvarigt för metabolismen av rasagilin.

#### CYP1A2-hämmare

Samtidig administrering av rasagilin och ciprofloxacin (en CYP1A2-hämmare) ökade rasagilins AUC med 83 %. Samtidig administrering av rasagilin och teofyllin (ett CYP1A2-substrat) påverkade inte farmakokinetiken för någon av substanserna. Potenta CYP1A2-hämmare kan alltså påverka plasmanivåerna av rasagilin och bör administreras med försiktighet.

#### CYP1A2-inducerare

Det finns en risk att plasmanivåerna av rasagilin hos rökande patienter kan minska, på grund av induktion av det metaboliserande enzymet CYP1A2.

#### Andra cytokrom P450-isoenzym

*In vitro*-studier visade att rasagilin vid en koncentration av 1 µg/ml (motsvarande en nivå som är 160 gånger den genomsnittliga  $C_{max}$  ~5,9-8,5 ng/ml hos patienter med Parkinsons sjukdom efter upprepade doser av 1 mg rasagilin), inte hämmade cytokrom P450-isoenzym, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 och CYP4A. Resultaten visar att det är osannolikt att terapeutiska koncentrationer av rasagilin orsakar någon kliniskt relevant påverkan på substrat för dessa enzym (se avsnitt 5.3).

#### Levodopa och andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom

Hos patienter med Parkinsons sjukdom som får rasagilin som tilläggsbehandling till kronisk levodopabehandling sågs inga kliniskt signifikanta effekter på rasagilins clearance av levodopabehandlingen.

Samtidig administrering av rasagilin och entakapon ökade rasagilins orala clearance med 28 %.

#### Tyramin/rasagilin-interaktion

Resultaten av fem belastningsstudier med tyramin (på frivilliga och patienter med Parkinsons sjukdom) tillsammans med resultaten av blodtrycksmätningar efter måltid i hemmet (av 464 patienter som behandlats med 0,5 eller 1 mg/dag rasagilin eller placebo som tilläggsbehandling till levodopa under sex månader utan tyraminrestriktion) och det faktum att det inte finns några rapporter om tyramin/rasagilin-interaktioner från kliniska studier som har utförts utan tyraminrestriktion antyder att rasagilin kan användas med säkerhet utan några dietrestriktioner avseende tyramin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga data från användning av rasagilin i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av rasagilin under graviditet.

#### Amning

Icke-kliniska data indikerar att rasagilin hämmar prolaktinsekretionen och kan därmed hämma amningen. Det är okänt om rasagilin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Försiktighet bör iaktas när rasagilin administreras till en ammande moder.

#### Fertilitet

Inga humandata angående effekten av rasagilin på fertilitet finns tillgängliga. Icke-kliniska data indikerar att rasagilin inte har någon effekt på fertilitet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Hos patienter som upplever somnolens/episoder av plötsliga sömnnattacker kan rasagilin ha en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.



Patienter bör uppmanas att vara försiktiga med hantering av maskiner där viss risk ingår, inklusive motorfordon, till dess att de är någorlunda säkra på att rasagilin inte har en negativ inverkan på dem.

Patienter som behandlas med rasagilin och upplever somnolens och/eller episoder av plötsliga sömnnattacker måste informeras om att de ska avstå från att framföra fordon och delta i aktiviteter där nedsatt vakenhet kan leda till att de själva eller andra utsätts för risk för allvarlig skada eller dödsfall (t.ex. användning av maskiner), till dess att de har fått tillräcklig erfarenhet av rasagilin och andra dopaminerga läkemedel för att kunna bedöma huruvida det påverkar deras psykiska och/eller motoriska prestationsförmåga negativt.

Om ökad somnolens eller nya episoder av sömnnattacker i samband med vardagliga aktiviteter (t.ex. tv-tittande, passagerare i bil osv.) uppkommer någon gång under behandlingen, bör patienterna inte framföra fordon eller delta i potentiellt farliga aktiviteter.

Patienter bör inte framföra fordon, använda maskiner eller arbeta på hög höjd under behandlingen, om de tidigare har upplevt somnolens och/eller somnat utan förvarning innan de börjat använda rasagilin.

Patienter bör varnas för eventuella additiva effekter av sederande läkemedel, alkohol eller andra medel som hämmar det centrala nervsystemet (t.ex. bensodiazepiner, antipsykotika, antidepressiva) i kombination med rasagilin, eller om de samtidigt tar läkemedel som ger upphov till förhöjda plasmanivåer av rasagilin (t.ex. ciprofloxacin) (se avsnitt 4.4).

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier på patienter med Parkinsons sjukdom var de vanligast rapporterade biverkningarna följande:

- vid monoterapi: huvudvärk, depression, yrsel, influensa och rinit
- vid tilläggsbehandling till levodopabehandling: dyskinesi, ortostatisk hypotension, fall, buksmärtor, illamående, kräkningar och muntorrhet
- vid båda behandlingsregimerna: muskuloskeletal smärta som rygg-, nack- och ledsmärta.

Det fanns inget samband mellan dessa biverkningar och en ökad andel avbrutna behandlingar.

##### Biverkningar i tabellform

Biverkningarna listas nedan efter systemorganklass och frekvens enligt följande konventioner: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

##### Monoterapi

Biverkningslistan i tabellform nedan innefattar biverkningar som rapporterades med en högre incidens i placebokontrollerade studier hos patienter som fick 1 mg rasagilin/dag.

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>		Influensa		
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>		Hudcarcinom		
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Leukopeni		
<b>Immunsystemet</b>		Allergi		

<b>Metabolism och nutrition</b>			Minskad aptit	
<b>Psykiska störningar</b>		Depression, hallucinationer*		Impulskontrollstörningar*
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk		Cerebrovaskulär olycka	Serotonergt syndrom*, överdriven sömnhet under dagtid och episoder av plötsliga sömnnattacker*
<b>Ögon</b>		Konjunktivit		
<b>Öron och balansorgan</b>		Yrsel		
<b>Hjärtat</b>		Angina pectoris	Hjärtinfarkt	
<b>Blodkärl</b>				Hypertoni*
<b>Andningsvägar, bröstorg och medias tinum</b>		Rinit		
<b>Magtarmkanalen</b>		Flatulens		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Dermatit	Vesikulära bullösa utslag	
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Muskuloskeletal smärta, nacksmärtor, artrit		
<b>Njurar och urinvägar</b>		Urinrängningar		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Feber, sjukdomskänsla		

\*Se avsnittet Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Tilläggsbehandling

Biverkningslistan i tabellform nedan inkluderar biverkningar som rapporterades med en högre incidens i placebokontrollerade studier hos patienter som fick rasagilin 1 mg/dag.

<b>Systemorganklass</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>			Hudmelanom*	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Minskad aptit		
<b>Psykiska störningar</b>		Hallucinationer*, onormala drömmar	Konfusion	Impulskontrollstörningar*
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Dyskinesi	Dystoni, karpaltunnel-syndrom, balansstörningar	Cerebrovaskulär olycka	Serotonergt syndrom*, överdriven sömnhet under

				dagtid och episoder av plötsliga sömnnattacker*
<b>Hjärtat</b>			Angina pectoris	
<b>Blodkärl</b>		Ortostatisk hypotension*		Hypertoni*
<b>Magtarmkanalen</b>		Buksmärtor, förstoppning, illamående och kräkningar, muntorrhet		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Utslag		
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Artralgi, nacksmärtor		
<b>Undersökningar</b>		Viktminskning		
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>		Fall		

\*Se avsnittet Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Ortostatisk hypotension*

I blindade placebokontrollerade studier rapporterades svår ortostatisk hypotension hos en patient (0,3 %) i rasagilingruppen (tilläggsstudier) och inte hos någon i placebogrupper. Kliniska prövningsdata tyder även på att ortostatisk hypotension uppträder mest frekvent under de första två månaderna av behandling med rasagilin och tenderar att minska med tiden.

##### *Hypertoni*

Rasagilin hämmar selektivt MAO-B och är inte associerat med ökad tyraminkänslighet vid angiven dos (1 mg/dag). I blindade placebokontrollerade studier (monoterapi och tillägg) rapporterades inte svår hypertoni hos några patienter i rasagilingruppen. Efter marknadsintroduktion har fall av förhöjt blodtryck, inklusive sällsynta allvarliga fall av hypertensiv kris associerad med intag av okänd mängd tyraminrik mat, rapporterats hos patienter som tar rasagilin. Efter marknadsintroduktion förekom ett fall med förhöjt blodtryck hos en patient som använde den oftalmiska vasokonstriktorn tetrahydrozolinhydroklorid samtidigt med rasagilin.

##### *Impulskontrollstörningar*

Ett fall av hypersexualitet rapporterades i en placebokontrollerad monoterapistudie. Följande rapporterades med okänd frekvens efter marknadsintroduktion: tvångsmässigt beteende, tvångsmässigt shoppande, dermatillomani, dopamindysreguleringsyndrom, impulskontrollstörning, impulsivt beteende, kleptomani, stöld, tvångstankar, tvångssyndrom, stereotypi, spelberoende, patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, psykosexuell störning, sexuellt opassande beteende. Hälften av de rapporterade fallen av impulskontrollstörningar bedömdes vara allvarliga. Det var endast i ett fåtal av de rapporterade fallen som personerna i fråga inte hade återhämtat sig när fallen rapporterades.

##### *Överdriven sömnhighet under dagtid och episoder av plötsliga sömnnattacker*

Överdriven sömnhighet under dagtid (hypersomni, letargi, sederig, sömnnattacker, somnolens, plötsliga sömnnattacker) kan förekomma hos patienter behandlade med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar. Ett liknande mönster med överdriven sömnhighet under dagtid har rapporterats efter marknadsintroduktion av rasagilin. Fall där patienter behandlade med rasagilin och

andra dopaminerga läkemedel har somnat i samband med vardagliga aktiviteter har rapporterats. Även om många av dessa patienter rapporterade att de upplevt somnolens vid behandling med rasagilin ihop med andra dopaminerga läkemedel, var det vissa som uppgav att de inte hade uppfattat några varningssignaler, t.ex. överdriven dåsigthet, utan trots att de varit alerta omedelbart före händelsen. Vissa av dessa händelser har rapporterats mer än ett år efter insättning av behandling.

#### *Hallucinationer*

Parkinsons sjukdom är associerad med symtom som hallucinationer och konfusion. Från erfarenheter efter introduktion på marknaden har dessa symtom också observerats hos patienter med Parkinsons sjukdom som behandlats med rasagilin.

#### *Serotonergt syndrom*

Kliniska prövningar med rasagilin tillät inte samtidig användning av fluoxetin eller fluvoxamin med rasagilin, men följande antidepressiva läkemedel och doser var tillåtna i kliniska prövningar med rasagilin: amitriptylin  $\leq 50$  mg/dag, trazodon  $\leq 100$  mg/dag, citalopram  $\leq 20$  mg/dag, sertralin  $\leq 100$  mg/dag och paroxetin  $\leq 30$  mg/dag (se avsnitt 4.5).

Efter marknadsintroduktion har fall av potentiellt livshotande serotonergt syndrom associerade med agitation, konfusion, rigiditet, pyrexi och myokloni rapporterats av patienter behandlade med antidepressiva, meperidin, tramadol, metadon eller propoxyfen samtidigt med rasagilin.

#### *Malignt melanom*

Incidensen av hudmelanom i placebokontrollerade kliniska studier var 2/380 (0,5 %) i gruppen som fick 1 mg rasagilin som tilläggsbehandling till levodopa jämfört med 1/388 (0,3 %) i placebogruppen. Ytterligare fall av malignt melanom rapporterades efter marknadsintroduktion. Dessa fall bedömdes som allvarliga i alla rapporter.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

#### Symtom

Rapporterade symtom till följd av överdosering av rasagilin i doser inom intervallet 3 mg till 100 mg inkluderade hypomani, hypertensiv kris och serotonergt syndrom.

Överdoser kan associeras med en signifikant hämning av både MAO-A och MAO-B. I en studie på friska frivilliga gavs en singeldos á 20 mg och i en todagars studie på friska frivilliga gavs 10 mg/dag. Biverkningarna var milda eller måttliga och var inte relaterade till rasagilin-behandlingen. I en dosupptrappingsstudie där patienter med kronisk levodopa-behandling behandlades med 10 mg rasagilin/dag fanns rapporter om kardiovaskulära biverkningar (inklusive högt blodtryck och postural hypotension) som försvann efter att behandlingen avslutats. Dessa symptom kan likna dem som ses med icke-selektiva MAO-hämmare.

#### Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Vid fall av överdosering skall patienten övervakas och lämplig symptomatisk och understödande behandling sättas in.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot Parkinsons sjukdom, Monoaminoxidas-B hämmare, ATC-kod: N04BD02.

#### Verkningsmekanism

Rasagilin har visats vara en potent, irreversibel selektiv MAO-B-hämmare, som kan ge en ökning av extracellulära nivåer av dopamin i striatum. Den förhöjda dopaminnivån och den därav följande ökade dopaminerga aktiviteten medierar troligen de positiva effekterna av rasagilin som observerats i modeller av dopaminerg motorisk dysfunktion.

1-Aminondian, är en aktiv huvudmetabolit, och den är inte en MAO-B-hämmare.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av rasagilin fastställdes i tre studier: som monoterapi i studie I och som tilläggsbehandling till levodopa i studie II och III.

#### *Monoterapi*

I studie I randomiserades 404 patienter till placebobehandling (138 patienter), rasagilin 1 mg/dag (134 patienter) eller rasagilin 2 mg/dag (132 patienter) och behandlades i 26 veckor. Det fanns inget aktivt jämförelsepreparat.

I denna studie var den primära effektparametern förändring från utgångsvärdet i totalpoäng på Unified Parkinsons's Disease Ranking Scale (UPDRS, del I-III). Skillnaden mellan den genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet till studieslut vecka 26 (LOCF, Last Observation Carried Forward) var statistiskt signifikant (UPDRS, del I-III för rasagilin 1 mg jämfört med placebo -4,2, 95 % KI [-5,7, -2,7];  $p < 0,0001$ , för rasagilin 2 mg jämfört med placebo -3,6, 95 % KI [-5,0, -2,1];  $p < 0,0001$ ), UPDRS Motor, del II; för rasagilin 1 mg jämfört med placebo -2,7, 95 % CI [-3,87, -1,55],  $p < 0,0001$ ; för rasagilin 2 mg jämfört med placebo -1,68, 95 % CI [-2,85, -0,51],  $p = 0,0050$ ). Effekten var tydlig trots att storleken på förändringen var liten i denna patientpopulation med lindrig sjukdom. Det sågs en signifikant och fördelaktig effekt på livskvalitet (mätt med PD-QUALIF skala).

#### *Tilläggsbehandling*

I studie II randomiserades patienter till placebobehandling (229 patienter) eller rasagilin 1 mg/dag (231 patienter) eller katekol-O-metyltransferas (COMT) hämmare, entakapon, 200 mg intaget tillsammans med schemalagda doser av levodopa (L-dopa)/dekarboxylashämmare (227 patienter) och behandlades i 18 veckor. I studie III randomiserades patienter till placebobehandling (159 patienter), rasagilin 0,5 mg/dag (164 patienter), eller rasagilin 1 mg/dag (149 patienter) och behandlades i 26 veckor. I båda studierna var den primära effektparametern förändring från utgångsvärde till behandlingsperiod av det genomsnittliga antalet timmar per dag som spenderats i "OFF"-läge (bestämt via "24-timmars" hemdagböcker som fyllts i 3 dagar före varje besök).

I studie II var den genomsnittliga skillnaden i antalet timmar spenderade i "OFF"-läge jämfört med placebo -0,78 tim, 95 % KI [-1,18, -0,39 ],  $p = 0,0001$ . Den genomsnittliga dagliga minskningen av "OFF"-tid i entakapongruppen (-0,8 tim, 95 % KI [-1,20, -0,41],  $p < 0,0001$ ) var jämförelsebar med den som observerades i rasagilin 1 mg-gruppen. I studie III var den genomsnittliga skillnaden mot placebo -0,94 tim, 95 % KI [-1,36, -0,51],  $p < 0,0001$ . Det fanns också en statistiskt signifikant förbättring jämfört med placebo i rasagilin 0,5 mg-gruppen, men storleken av förbättringen var mindre. Tillförlitligheten av dessa data för det primära effektmåttet bekräftades med ytterligare en uppsättning statistiska modeller och demonstrerades i tre kohorter (ITT, per protokoll och patienter som fullföljt studien).

De sekundära effektparametrarna inkluderade den undersökande läkarens globala bedömning av förbättring, ADL-subskalan (Activities of Daily Living) vid "OFF"-perioder, och motorik enligt UPDRS vid "ON"-perioder. Rasagilin gav statistiskt signifikanta fördelar jämfört med placebo.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper (uppgifter)

### Absorption

Rasagilin absorberas snabbt och når maximal plasmakoncentration ( $C_{\max}$ ) efter cirka 0,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten efter en singeldos rasagilin är cirka 36 %.

Föda påverkar inte rasagilins  $T_{\max}$ , men  $C_{\max}$  och exponeringen (AUC) minskar med cirka 60 % respektive 20 % när läkemedlet tas tillsammans med en fet måltid. Eftersom AUC inte påverkas väsentligt kan rasagilin tas med eller utan mat.

### Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen efter en intravenös singeldos av rasagilin är cirka 243 l. Plasmaproteinbindningsgraden efter en peroral singeldos av  $^{14}\text{C}$ -märkt rasagilin är cirka 60-70 %.

### Metabolism

Rasagilin genomgår nästan fullständig biotransformation i levern innan den utsöndras. Rasagilins metabolism sker huvudsakligen via två vägar: N-dealkylering och/eller hydroxylering till: 1-Aminoindan, 3-hydroxy-N-propargyl-1 aminoindan och 3-hydroxy-1-aminoindan. *In vitro*-försök visar att rasagilins båda metabolismvägar är beroende av cytokrom P450-systemet, med CYP1A2 som det primära iso-enzymet involverat i metabolismen av rasagilin. Konjugering av rasagilin och dess metaboliter till glukuronider visade sig också vara en betydande metabolismväg. *Ex vivo*- och *in vitro*-försök visar att rasagilin varken hämmar eller inducerar de primära CYP450-enzymerna (se avsnitt 4.5).

### Eliminering

Efter oral administrering av  $^{14}\text{C}$ -märkt rasagilin skedde elimineringen primärt via urinen (62,6 %) och sekundärt via faeces (21,8 %), med en total utsöndring av 84,4 % av dosen efter en 38- dagars period. Mindre än 1 % av rasagilin utsöndras oförändrat i urinen.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Rasagilins farmakokinetik är dos-linjär inom ett intervall av 0,5-2 mg hos patienter med Parkinsons sjukdom. Dess halveringstid är 0,6-2 timmar.

### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild nedsatt leverfunktion var AUC och  $C_{\max}$  förhöjda med 80 % respektive 38 %. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, ökade AUC och  $C_{\max}$  med 568 % respektive 83 % (se avsnitt 4.4).

### Nedsatt njurfunktion

Rasagilins farmakokinetiska egenskaper hos patienter med mild (CL<sub>Cr</sub> 50-80 ml/min) och måttligt (CL<sub>Cr</sub> 30-49 ml/min) nedsatt njurfunktion liknade dem hos friska patienter.

### Äldre

Ålder har liten påverkan på rasagilins farmakokinetik hos äldre (>65 år) (se avsnitt 4.2).

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Rasagilin uppvisade inte någon genotoxisk potential *in vivo* och i flera *in vitro* system med användande av bakterier eller hepatocyter. I närvaro av metabolisk aktivering inducerade rasagilin en ökning av kromosomavvikelser vid koncentrationer med kraftig cytotoxicitet som inte kan uppnås vid klinisk användning.

Rasagilin var inte karcinogent i råttor vid systemexponering 84-339 gånger den förväntade plasma

exponeringen hos människa vid dosen 1 mg/dag. I möss sågs ökad incidens av bronkiella/alveolära adenom och/eller karcinom vid systemexponering 144-213 gånger den förväntade plasma exponeringen hos människa vid dosen 1 mg/dag.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Cellulosa, mikrokristallin  
Majsstärkelse  
Majsstärkelse, pregelatiniserad  
Talk  
Natriumstearylfumarat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/aluminium blister och klar PVC/PE/PVdC-aluminium blister  
Förpackningsstorlekar: 10, 28, 30, 98, 100 och 112 tabletter

HDPE burk med barnskyddande skruvlock som innehåller torkmedel (silikagel)  
Förpackningsstorlekar: 30 och 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

33210

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

12.11.2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

13.08.2019