

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rasagilin Krka 1 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 mg:n rasagiliinia (rasagiliinihemitraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, hieman kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka läpimitta on 7 mm. Tabletissa voi olla tummempia täpliä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos rasagiliinia on 1 mg (yksi Rasagilin Krka –tabletti) kerran vuorokaudessa ilman levodopaa tai yhdessä sen kanssa.

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

Rasagiliinin käyttö on vasta-aiheista potilailla, 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 varoitusmerkit eivät ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Pediatriset potilaat

Rasagilin Krka –valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää Rasagilin Krka -valmistetta pediatristen potilaiden Parkinsonin taudin hoitoon.

Antotapa

Suun kautta.

Rasagiliin Krka 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 mäkikuismalla) 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 kehotettava 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 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.

Melanooma

Kliinisen kehitystyön aikana ilmenneet melanoomatapaukset antavat aihetta epäillä mahdollista yhteyttä rasagiliinin käyttöön. Kootun tutkimustiedon perustella itse Parkinsonin tauti saattaa olla yhteydessä suurentuneeseen ihosyöpäriskiin (ei pelkästään melanoomaan), ei mikään yksittäinen lääkevalmiste. Lääkärin 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).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

MAO-estäjät

Rasagiliinia on vasta-aiheista muiden MAO-estäjien (myöskään itsehoitolääkkeiden tai rohdosvalmisteiden, kuten mäkikuisman) kanssa, koska tällöin voi seurauksena 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, myöskin selektiivistä MAO-B-estäjää. 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 dekstrometorfaanin 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) yhtäaikainen käyttö 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 tulisi noudattaa varovaisuutta.

CYP1A2:n induktorit

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

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 koneidenkäyttökykyyn

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

Potilaita on varoitettava käyttämästä vaarallisia koneita, kuten moottoriajoneuvoja, ennen kuin he ovat 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 tavallisesta poikkeavaa tahatonta nukahtelua arkielämän toimissa (esim. television katselu, autossa matkustaminen yms.), potilaan ei pidä ajaa autoa eikä tehdä mitään mahdollisesti vaarallisia toimia. Jos potilaalla on esiintynyt unisuutta ja/tai tahatonta 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 selkä- ja niskakipu sekä nivelkipu. Lääkkeen käyttöä ei lopetettu tavallista useammin näiden haittavaikutusten takia.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu alla olevissa taulukoissa 1 ja 2 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 haittavaikutuksia, joita raportoitiin esiintyvän useammin 1 mg vuorokaudessa rasagiliinia saaneilla potilailla lumelääkkeeseen vertailevissa tutkimuksissa.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Influenssa		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)		Ihokarsinooma		
Veri ja imukudos		Leukopenia		
Immuunijärjestelmä		Allergia		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Huonontunut ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		Depressio, Aistiharhat*		Hillitsemishäiriöt*
Hermosto	Päänsärky		Aivohalvaus	Serotoniinioireyhtymä*, Läällinen päiväaikainen väsymys ja tahaton nukahtelu*
Silmät		Sidekalvotulehdus		
Kuulo ja tasapainoelin		Huimaus		
Sydän		Angina pectoris	Sydäninfarkti	
Verisuonisto				Korkea verenpaine*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nuha		
Ruoansulatuselimistö		Ilmavaivat		
Iho ja ihonalainen kudos		Dermatiitti	Rakkulaihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Muskuloskeetaalinen kipu, Niskakipu, Nivelulehdus		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaamispakko		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, Huonovointisuus		
* Ks. valikoitujen haittavaikutusten kuvaus				

Yhdistelmähoito

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Hyvän- ja			Ihomelanooma*	

pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)				
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Huonontunut ruokahalu		
Psyykkiset häiriöt		Aistiharhat*, Poikkeavat unet	Sekavuus	Hillitsemishäiriöt*
Hermosto	Liikehäiriöt	Dystonia, Rannekanavaoireyhtymä, Tasapainohäiriö	Aivohalvaus	Serotoniinioireyhtymä*, Liiallinen päiväaikainen väsymys ja tahaton nukahtelu*
Sydän			Angina pectoris	
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio*		Korkea verenpaine*
Ruoansulatus-elimistö		Vatsakipu, Ummetus, Pahoinvointi ja oksentelu, Suun kuivuminen		
Iho ja ihonalainen kudos		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 lisääntyntä 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, vaikeita 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 9 raportoiduista hillitsemishäiriöistä arvioitiin vaikeiksi. 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 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.

Hallusinaatiot

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: amitriptyliini ≤ 50 mg/vrk, tratsodoni ≤ 100 mg/vrk, sitalopraami ≤ 20 mg/vrk sertraliini ≤ 100 mg/vrk ja paroksetiini ≤ 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 melanomia raportoitiin myös markkinoille tulon jälkeen. Kaikki raportoidut tapaukset arvioitiin vaikeiksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 liittyä sekä MAO-A:n että MAO-B:n merkittävään estoon. Yhdellä 20 mg:n kertaannoksella 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 annoseskalaatiotutkimuksessa, jossa potilaille annettiin rasagiliinia 10 mg/vrk, raportoitiin ei-toivottuja sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia haittavaikutuksia (mm. korkea verenpaine ja posturaalinen hypotensio), jotka lakkasivat lääkeytyksen 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, 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.

1-aminoindani 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) -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 % CI [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$; rasagiliini 2 mg verrattuna lumeeseen -3,6, 95 % CI [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$); UPDRS Motor, osa II: rasagiliini 1 mg verrattuna lumeeseen -2,7, 95 % CI [-3,87, -1,55], $p < 0,0001$; rasagiliini 2 mg verrattuna lumeeseen -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)/dekarboksylaasi-estäjän kanssa (227 potilasta) 18 viikon ajan. Tutkimuksessa III potilaat saivat satunnaistetusti 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"-ajan tuntimäärän (määritetty "24-tunnin" kotipäiväkirjoista joita täytettiin 3 vuorokautta ennen jokaista arviointikäyntiä) muutos lähtötasolta.

Tutkimuksessa II "OFF"-ajan pituuden keskiarvossa lumelääkkeeseen verrattuna oli -0,78 tuntia, 95 %:n luottamusväli [-1,18, -0,39], $p = 0,0001$. "OFF"-ajan keskiarvon kokonaisväheneminen 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 lumelääkkeeseen verrattuna oli -0,94 tuntia, 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 Farmakokineetiikka

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}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 indusori (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

¹⁴C-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, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa 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 karsinoomia, 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 (E460)
Esigelatinoitu maissitärkkelys (tyyppi 1500)
Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)
Talkki (E553b)
Steariinihappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäisessä lämpöpainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Lämpöpainopakkaus (alumiini (OPA/Alu/PVC)/alumiini): 14, 15, 28, 30 ja 112 tablettia, rasiassa.

Perforoitu kerta-annoslämpöpainopakkaus (alumiini (OPA/Alu/PVC)/alumiini): 14 x 1, 15 x 1, 28 x 1, 30 x 1 ja 112 x 1 tablettia, rasiassa.

Perforoitu kerta-annoslämpöpainopakkaus, kalenteripakkaus (alumiini (OPA/Alu/PVC)/alumiini): 14 x 1, 15 x 1, 28 x 1, 30 x 1 ja 112 x 1 tablettia, rasiassa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Krka, d.d. Novo Mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33185

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.11.2015

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.9.2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Fimean (www.fimea.fi) verkkosivuilla.