

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

AZILECT 1 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 1 mg rasagilin (som mesilat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

Hvite til ”off-white”, runde, flate, koniske tabletter, merket ”GIL” og ”1” på den ene siden og glatte på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av Parkinsons sykdom, som monoterapi (uten levodopa) eller som tilleggsbehandling (med levodopa) hos pasienter med doseavhengige fluktuasjoner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering:

Rasagilin administreres oralt, i en dose på 1 mg en gang daglig med eller uten levodopa.

Kan tas med eller uten mat.

Eldre: Dosejustering er ikke nødvendig.

Barn: AZILECT anbefales ikke brukt til barn og ungdom på grunn av manglende opplysninger vedrørende sikkerhet og effekt.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Rasagilin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se punkt 4.3). Rasagilin bør unngås hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør utvises når en starter behandling med rasagilin hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Hvis pasientens tilstand forverres fra mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør rasagilinbehandling avsluttes (se punkt 4.4)

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene (se punkt 6.1).

Samtidig behandling med andre monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (inkludert reseptfrie legemidler og naturmidler, for eksempel Johannesurt) eller petidin (se punkt 4.5). Det må gå minst 14 dager mellom seponering av rasagilin og til behandling med MAO-hemmere eller petidin påbegynnes.

Rasagilin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Siden rasagilin forsterker effekten av levodopa, kan de negative effektene av levodopa økes og eksisterende dyskinesi forverres. Dosereduksjon av levodopa kan lette denne bivirkningen.

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

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

Fordi det oppstod tilfeller av melanom i det kliniske utviklingsprogrammet, måtte mulig sammenheng med bruk av rasagilin avklares. Innsamlede data antyder at Parkinsons sykdom, og ikke noe spesielt legemiddel, er assosiert med en høyere risiko for hudkreft (ikke bare melanom). Alle mistenkelige hudlesjoner bør vurderes av spesialist.

Forsiktighet bør utvises når behandling med rasagilin påbegynnes hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Rasagilin bør unngås hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Hvis pasientens tilstand forverres fra mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør rasagilinbehandling avsluttes (se punkt 5.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er en rekke kjente interaksjoner mellom ikke-selektive MAO-hemmere og andre legemidler.

Rasagilin må ikke brukes samtidig med andre MAO-hemmere (inkludert reseptfrie legemidler og naturmidler, for eksempel Johannesurt) da det er fare for ikke-selektiv MAO-hemming som kan føre til hypertensive kriser (se punkt 4.3).

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

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

Det er rapportert om interaksjoner ved samtidig bruk av dekstretorfan og ikke-selektive MAO-hemmere. Fordi rasagilin har MAO-hemmende effekt anbefales ikke samtidig bruk med dekstretorfan (se punkt 4.4).

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

For samtidig bruk av rasagilin med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)/selektive serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) i kliniske studier, se punkt 4.8.

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

Hos parkinsons pasienter som fikk levodopa som tilleggsbehandling, var det ingen klinisk signifikant effekt av levodopa på clearance av rasagilin.

Metabolismestudier *in vitro* har antydnet at rasagilin hovedsakelig metaboliseres via cytokrom P450 1A2 (CYP1A2). Samtidig administrering av rasagilin og ciprofloksacin (CYP1A2-hemmer) økte AUC av rasagilin med 83%. Samtidig administrering av rasagilin og teofyllin (substrat for CYP1A2) påvirket ikke farmakokinetikken for noen av produktene. Potente CYP1A2-hemmere kan påvirke plasmanivået av rasagilin og bør administreres med forsiktighet.

Det er en risiko for at plasmanivået av rasagilin hos røkere kan bli nedsatt pga. induksjon av det metaboliserende enzymet CYP1A2.

In vitro studier har vist at rasagilin i en konsentrasjon på 1 µg/ml (ekvivalent med 160 ganger gjennomsnittlig C_{max} ~ 5.9-8.5 ng/ml i Parkinsons pasienter som får 1 mg rasagilin kontinuerlig), ikke hemmer cytokrom P450 isoenzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP4A. Dette indikerer at terapeutisk konsentrasjon av rasagilin ikke gir klinisk signifikante interaksjoner med substrater av disse enzymene.

Ved samtidig bruk av rasagilin og entakapon økte clearance for rasagilin med 28%.

Tyramin/rasagilin-interaksjon: Resultatet fra fem tyraminstudier (i frivillige og parkinsonpasienter), sammen med resultater fra hjemmemonitorering av blodtrykk etter måltid (464 pasienter behandlet med rasagilin 0,5 eller 1 mg/dag eller placebo som tilleggsbehandling til levodopa i seks måneder uten tyraminrestriksjoner), og at det ikke var noen rapporter om tyramin/rasagilin-interaksjoner i kliniske studier uten tyraminrestriksjoner, viser at rasagilin kan brukes uten tyraminrestriksjoner i dietten.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det er ingen kliniske data tilgjengelig for eksponering under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter under graviditet, på fosteret/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se punkt 5.3). Forsiktighet anbefales ved bruk til gravide.

Eksperimentelle data indikerer at rasagilin hemmer prolaktinsekresjon og derfor kan hemme melkeproduksjonen.

Det er ikke kjent om rasagilin skilles ut i morsmelk. Forsiktighet anbefales når rasagilin gis til ammende mødre.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasientene må advares mot bruk av farlige maskiner, inkludert motorkjøretøy, inntil de er sikre på at Azilect ikke påvirker dem negativt. ' .

4.8 Bivirkninger

I det kliniske programmet for rasagilin ble 1361 pasienter behandlet i 3076.4 pasientår. I dobbeltblinde, placebokontrollerte studier ble 529 pasienter behandlet med rasagilin 1 mg/dag i 212 pasientår, og 539 pasienter fikk placebo i 213 pasientår.

Monoterapi

Listen under inkluderer bivirkninger som er rapportert med en høyere frekvens i placebo-kontrollerte studier hos pasienter som fikk rasagilin 1 mg/dag (rasagilingruppen n= 149, placebogrupperen n= 151). Bivirkninger med minst 2 % høyere frekvens enn placebo er angitt i *kursiv*. I parentes angis bivirkningsfrekvens (%) for rasagilin mot placebo, respektivt.

Bivirkningene er inndelt etter hyppighet: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$).

<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer:</u> Vanlige: <i>influenza (4.7% vs. 0.7%)</i>
<u>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</u> Vanlige: hudkreft (1.3% vs. 0.7%)
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u> Vanlige: leukopeni (1.3% vs. 0%)
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u> Vanlige: allergi (1.3% vs. 0.7%)
<u>Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer</u> Mindre vanlige: redusert appetitt (0.7% vs. 0%)
<u>Psykiatriske lidelser</u> Vanlige: <i>depresjon (5.4% vs. 2%)</i> , hallusinasjoner (1.3% vs. 0.7%)
<u>Nevrologiske sykdommer</u> Svært vanlige: <i>hodepine (14.1% vs. 11.9%)</i> Mindre vanlige: cerebrovaskulær hendelse (0.7% vs. 0%)
<u>Øyesykdommer</u> Vanlige: <i>konjunktivitt (2.7% vs. 0.7%)</i>
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u> Vanlige: vertigo (2.7% vs. 1.3%)
<u>Hjertesykdommer</u> Vanlige: angina pectoris (1.3% vs. 0%); Mindre vanlige: hjerteinfarkt (0.7% vs. 0%)
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u> Vanlige: <i>rhinitt (3.4% vs. 0.7%)</i>
<u>Gastrointestinale sykdommer</u> Vanlige: flatulens (1.3% vs. 0%)
<u>Hud- og underhudssykdommer</u> Vanlige: <i>dermatitt (2.0% vs. 0%)</i> Mindre vanlige: vesikulobulløst utslett (0.7% vs. 0%)
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u> Vanlige: <i>muskel- og skjelettsmerter (6.7% vs. 2.6%)</i> , <i>nakkesmerter (2.7% vs. 0%)</i> , artritt (1.3% vs. 0.7%)
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u> Vanlige: vannlatingsbesvær (1.3% vs. 0.7%).
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u> Vanlige: <i>feber (2.7% vs. 1.3%)</i> , <i>ubehag (2% vs. 0%)</i> .

Tilleggsterapi

Listen under inkluderer bivirkninger som er rapportert med en høyere frekvens i placebo-kontrollerte studier hos pasienter som fikk rasagilin 1 mg/dag (rasagilingruppen n= 380, placebogrupperen n= 388). Bivirkninger med minst 2 % høyere frekvens enn placebo er angitt i *kursiv*.

Bivirkningene er inndelt etter hyppighet: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$).

<u>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</u> Mindre vanlige: hudkreft (0.5% vs. 0.3%)
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u> Vanlige: redusert appetitt (2.4% vs. 0.8%)
<u>Psykiatriske lidelser</u> Vanlige: hallusinasjoner (2.9% vs. 2.1%), unormale drømmer (2.1% vs. 0.8%) Mindre vanlige: forvirring (0.8% vs. 0.5%)
<u>Nevrologiske sykdommer</u> Svært vanlige: <i>dyskinesi</i> (10.5% vs. 6.2%) Vanlige: dystoni (2.4% vs. 0.8%), karpaltunnelsyndrom (1.3% vs. 0%), balanseforstyrrelse (1.6% vs. 0.3%) Mindre vanlige: cerebrovaskulær hendelse (0.5% vs. 0.3%)
<u>Hjertesykdommer</u> Mindre vanlige: angina pectoris (0.5% vs. 0%)
<u>Karsykdommer</u> Vanlige: <i>ortostatisk hypotensjon</i> (3.9% vs. 0.8%)
<u>Gastrointestinale sykdommer</u> Vanlige: <i>buk smerter</i> (4.2% vs. 1.3%), <i>forstoppelse</i> (4.2% vs. 2.1%), <i>kvalme og oppkast</i> (8.4% vs. 6.2%), <i>munntørhet</i> (3.4% vs. 1.8%)
<u>Hud- og underhudssykdommer</u> Vanlige: utslett (1.1% vs. 0.3%)
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u> Vanlige: artralgi (2.4% vs. 2.1%), nakkesmerter (1.3% vs. 0.5%)
<u>Undersøkelser</u> Vanlige: <i>redusert vekt</i> (4.5% vs. 1.5%)
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u> Vanlige: fall (4.7% vs. 3.4%)

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

Det er kjent at alvorlige bivirkninger oppstår ved samtidig bruk av SSRI, SNRI, trisykliske/tetrasykliske antidepressiva og MAO-hemmere. I tiden etter markedsføring er det rapportert tilfeller av serotonergt syndrom med agitasjon, forvirring, stivhet, feber og muskeltrekninger hos pasienter behandlet med antidepressiva/SNRI samtidig med rasagilin.

I kliniske studier med rasagilin var det ikke tillatt med samtidig bruk av fluoksetin og fluvoksamin, men følgende antidepressiva og doser var tillatt i rasagilinstudiene: amitriptylin ≤ 50 mg/daglig, trazodon ≤ 100 mg/daglig, citalopram ≤ 20 mg/daglig, sertralin ≤ 100 mg/daglig, og paroxetin ≤ 30 mg/daglig. Det var ingen tilfeller av serotonergt syndrom i det kliniske programmet for rasagilin hvor 115 pasienter ble eksponert for rasagilin og trisykliske samtidig, og 141 pasienter ble eksponert for rasagilin og SSRI/ SNRI.

I tiden etter markedsføring, er det rapportert tilfeller av økt blodtrykk, inkludert sjeldne tilfeller av hypertensive kriser forbundet med inntak av en ukjent mengde tyraminrik mat, hos pasienter som brukte rasagilin.

Det er rapportert interaksjoner ved samtidig bruk av MAO-hemmere og sympatomimetiske legemidler.

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

Impulskontrollforstyrrelser

Patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk eller innkjøp, overspising og tvangsmessig spising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge legemidler. Et lignende mønster av impuls kontrollforstyrrelser er rapportert etter markedsføring av rasagilin, inkludert tvangshandlinger, tvangstanker og impulsiv atferd (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Overdosering: Symptomer rapportert etter overdose av Azilect i doser fra 3 mg til 100 mg inkluderte dysfori, hypomani, hypertensive kriser og serotonergt syndrom.

Overdose kan være forbundet med signifikant hemming av både MAO-A og MAO-B. I en enkelt-dose-studie fikk friske frivillige 20 mg/dag og i en 10-dagers studie fikk friske frivillige 10 mg/dag. Bivirkningene var milde til moderate og ikke relatert til rasagilinbehandling.

I en dosefinnende studie av pasienter på kronisk levodopabehandling som ble behandlet med rasagilin 10 mg/dag, er det rapportert uønskede hjerte-karreaksjoner (inkl. hypertensjon og postural hypotensjon) som forsvant etter avsluttet behandling. Disse symptomene kan ligne de en ser med ikke-selektive MAO-hemmere.

Det finnes intet spesifikt antidot. Ved overdose skal pasienten overvåkes, og nødvendig symptomatisk og støttende behandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmiddel, monoaminoksidase-B-hemmere
ATC-kode: N04BD02

Virkningsmekanisme:

Rasagilin er en potent, irreversibel selektiv MAO-B-hemmer som kan gi økt ekstracellulært nivå av dopamin i striatum. Det forhøyde dopaminnivået, og derved den økte dopaminerge aktiviteten, er sannsynligvis årsaken til de fordelsaktige effektene av rasagilin sett i modeller for dopaminerg motorisk dysfunksjon.

1-Aminoindan, aktiv hovedmetabolitt, er ikke MAO-B-hemmer.

Kliniske studier:

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

Monoterapi:

I studie I ble 404 pasienter randomisert utvalgt til å motta placebo (138 pasienter), rasagilin 1 mg/dag (134 pasienter) eller rasagilin 2 mg/dag (132 pasienter). Behandlingen varte i 26 uker. Det var ingen aktiv komparator.

I denne studien var primært effektmål endring fra baseline i total score på Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, del I-III). Endring fra baseline til uke 26/studieslutt (LOCF (Last Observation Carried Forward) var statistisk signifikant (UPDRS, del I-III, for rasagilin 1 mg mot placebo -4,2, 95% KI [-5,7, -2,7]; $p < 0.0001$; for rasagilin 2 mg mot placebo -3,6, 95% KI [-5,0, -2,1]; $p < 0.0001$), UPDRS Motorisk, del II: for rasagilin 1 mg mot placebo -2,7, 95% KI [-3,87, -1,55], $p < 0.0001$; for rasagilin 2 mg mot placebo -1,68, 95% KI [-2,85, -0,51], $p = 0.0050$). Effekten var tydelig, om enn beskjeden, i disse pasientene med mild sykdom. Det var en signifikant og gunstig effekt på livskvalitet (vurdert etter PD-QUALIF skalaen).

Tilleggsterapi:

I studie II ble pasientene randomisert utvalgt til å motta placebo (229 pasienter), rasagilin 1 mg/dag (231 pasienter) eller katekol-O-metyltransferase-hemmeren (COMT-hemmeren) entakapon 200 mg sammen med levodopa (LD)/ dekarboksylasehemmer (227 pasienter), og behandlet i 18 uker. I studie III ble pasientene randomisert utvalgt til å motta placebo (159 pasienter), rasagilin 0,5 mg/dag (164 pasienter) eller rasagilin 1 mg/dag (149 pasienter) og behandlet i 26 uker. I begge studiene var primært endepunkt endring fra baseline i behandlingsperioden i gjennomsnittlig antall timer i "OFF"-fase pr.dag (ved bruk av 24-timers dagbok de siste 3 dagene før hvert legebeseøk).

I studie II var gjennomsnittlig timer i "OFF"-fasen sammenlignet med placebo -0.78 timer, 95% KI [-1,18, -0,39], $p=0.0001$. Gjennomsnittlig daglig reduksjon i "OFF"-tid var tilsvarende i entakapongruppen (-0.80 timer, 95% KI [-1,20, -0,41], $p<0.0001$) sammenlignet med rasagilin 1mg. I studie III var gjennomsnittlig forskjell sammenliknet med placebo -0,94 timer, 95% KI [-1,36, -0,51], $p<0.0001$. Det var også en statistisk signifikant bedring med rasagilin 0,5 mg i forhold til placebo, selv om bedringen var mindre. Robustheten av resultatene på primært endepunkt er bekreftet i flere statistiske modeller, og var vist i tre grupper (ITT, per protokoll og de som fullførte studien) De sekundære endepunktene inkluderte utprøvers globale vurdering av bedring, ADL (Activities of Daily Living) subskalascor i "OFF"-fasen og UPDRS for motorisk funksjonsevne i "ON"-fasen. Rasagilin var signifikant bedre enn placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Rasagilin absorberes raskt, og når maks plasmakonsentrasjon (C_{max}) i løpet av ca.. 0,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet av en enkeltdose rasagilin er 36%. Mat påvirker ikke T_{max} av rasagilin selv om C_{max} og AUC er redusert med henholdsvis ca. 60% og 20%, når rasagilin tas sammen med et fettrikt måltid. Siden AUC ikke påvirkes vesentlig kan rasagilin tas med eller uten mat.

Distribusjon: Gjennomsnittlig distribusjonsvolum etter en enkelt i.v. dose av rasagilin er 243 liter. Plasmaproteinbinding etter en enkelt oral dose av ^{14}C -merket rasagilin er ca. 60 – 70%.

Metabolisme: Rasagilin metaboliseres nesten fullstendig i leveren før utskillelse. Rasagilin metaboliseres via to hovedveier: N-dealkylering og/eller hydroksylering til: 1-Aminoindan, 3-hydrokso-N-propargyl-1-aminoindan og 3-hydrokso-1-aminoindan. *In vitro* studier antyder at begge metabolismeveiene er avhengig av cytokrom P450-systemet, og at CYP1A2 er det viktigste isoenzymet for metabolisme av rasagilin. Konjugering av rasagilin og dets metabolitter er også en viktig eliminasjonsvei for å danne glukuronider.

Utskillelse: Etter oral administrering av ^{14}C -merket rasagilin var eliminasjon primært via urin (62,6%) og sekundært via fæces (21,8%), med total utskillelse (84,4%) av dosen over en periode på 38 dager. Mindre enn 1% rasagilin skilles ut uforandret i urin.

Lineær/nonlineær: Farmakokinetikken av rasagilin er lineær i doseområdet 0,5-2 mg. Terminal halveringstid er 0,6 – 2 timer.

Pasientkarakteristikker

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon var AUC og C_{max} økt med hhv. 80% and 38%. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var AUC og C_{max} økt med hhv. 568% and 83% (se punkt 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Farmakokinetikken hos pasienter med mild (CLcr 50-80 ml/min.) og moderat (CLcr 30-49 ml/min.) nedsatt nyrefunksjon er som hos friske personer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjonstoksitet.

Rasagilin viste ikke gentoksisk potensiale *in vivo* og i flere *in vitro* systemer med bakterier og leverceller. Ved metabolsk aktivering induserte rasagilin økte kromosomaberrasjoner med cytotoxiske konsentrasjoner som ikke oppnås i klinisk bruk.

Rasagilin var ikke karsinogent hos rotter ved systemisk eksponering for 84-339 ganger av forventet plasmaeksponering hos mennesker ved 1 mg/dag. Det var en økt frekvens av bronkiøle-/alveoleadenom og /eller -karsinom hos mus ved systemisk eksponering for 144-213 ganger av forventet plasmaeksponering hos mennesker ved 1 mg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Maisstivelse
Pregelatinisert maisstivelse
Silika, kolloidal vannfri
Stearinsyre
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister: 3 år
Tablettboks: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister: Aluminium-/aluminiumblisterpakninger på 7, 10, 28, 30, 100 eller 112 tabletter.
Aluminium/aluminium perforerte endoseblisterpakninger på 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter.
Boks: Hvit, ugjennomsiktig polyetylenboks med eller uten barnesikret kork med 30 tabletter.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/304/001/NO – 010/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning: 21. februar 2005

Dato for siste fornyelse: 21. september 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
NEDERLAND

Pliva Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatia

Teva Operations Poland Sp.z o.o.
ul. Mogilska 80,
31-546 Krakow,
Polen

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

PSUR

Neste PSUR vil bli innsendt med 3-årsintervall (dekker perioden 3. januar 2010 til 2. januar 2013).

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

(KARTONG FOR BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

AZILECT 1 mg tablett
rasagilin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 1 mg rasagilin (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 tablett
10 tablett
28 tablett
30 tablett
100 tablett
112 tablett
10 x 1 tablett
30 x 1 tablett
100 x 1 tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Anv. før {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/304/001/NO
EU/1/04/304/002/NO
EU/1/04/304/003/NO
EU/1/04/304/004/NO
EU/1/04/304/005/NO
EU/1/04/304/006/NO
EU/1/04/304/008/NO
EU/1/04/304/009/NO
EU/1/04/304/010/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr.:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

AZILECT

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

AZILECT 1 mg tabletter
rasagilin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

Anv. før (MM/ÅÅÅÅ)

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr.:

5. ANNET

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
(KARTONG FOR FLASKE OG FLASKEETIKETT)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

AZILECT 1 mg tabletter
rasagilin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 1 mg rasagilin (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Anv. før {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/304/007/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr.:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

AZILECT

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

AZILECT 1 mg tabletter Rasagilin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva AZILECT er og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker AZILECT
3. Hvordan du bruker AZILECT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer AZILECT
6. Ytterligere informasjon

1. HVA AZILECT ER, OG HVA DET BRUKES MOT

AZILECT brukes i behandling av Parkinsons sykdom. Det kan brukes med eller uten levodopa (et annet legemiddel som brukes ved Parkinsons sykdom).

Ved Parkinsons sykdom ødelegges celler som produserer dopamin i hjernen. Dopamin er et stoff i hjernen som har med bevegelseskontroll å gjøre. AZILECT opprettholder eller øker nivået av dopamin i hjernen.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER AZILECT

Bruk ikke AZILECT

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor rasagilin eller et av de andre innholdsstoffene i AZILECT
- hvis du har alvorlige leverproblemer

Bruk ikke følgende legemidler samtidig med AZILECT:

- monoaminoksidase (MAO) hemmere (brukes ved behandling av depresjon eller Parkinsons sykdom, eller for andre sykdommer), inkludert reseptfrie legemidler eller naturmidler, for eksempel Johannesurt.
- petidin (et sterkt smertestillende middel)

Du må vente minst 14 dager fra du slutter med AZILECT til du starter med MAO-hemmere og petidin.

Vis forsiktighet ved bruk av AZILECT

- hvis du har milde til moderate leverproblemer
- Du bør snakke med legen din hvis du har mistenkelige hudforandringer.

Barn:

AZILECT er ikke anbefalt til barn under 18 år.

Bruk av andre legemidler sammen med AZILECT

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler eller hvis du røker eller tenker på å slutte å røke.

Rådfør deg med lege før du tar noen av følgende legemidler sammen med AZILECT:

- Visse midler mot depresjon (selektive serotoninreopptakshemmere, selektive serotonin-noradrenalinreopptakshemmere, trisykliske eller tetrasykliske antidepressiva),
- ciprofloksacin (antibiotikum brukes mot infeksjoner)
- deksametorfan (hostestillende)
- spesielle stoffer (sympatomimetika) som finnes i øyedråper, slimhinneavsvellende midler og forkjølelsemidler som inneholder efedrin eller pseudoefedrin.

Bruk av AZILECT sammen med antidepressiva som inneholder fluoksetin eller fluvoksamin bør unngås.

Du bør vente minst 5 uker etter bruk av fluoksetin før du starter behandling med AZILECT.

Du bør vente minst 14 dager etter bruk av AZILECT før du starter behandling med fluoksetin eller fluvoksamin.

Informer legen din dersom du eller din familie/pårørende legger merke til at du utvikler uvanlig atferd der du ikke kan motstå impuls, lyst eller trang til å utføre visse skadelige eller ødeleggende handlinger mot deg selv eller andre. Disse kalles impulskontrollforstyrrelser. Hos pasienter som tar AZILECT og/eller andre medisiner som brukes til å behandle Parkinsons sykdom, har atferd som tvangshandlinger, tvangstanker, spilleavhengighet, overdrevent forbruk, impulsiv atferd og en unormalt høy sexlyst eller en økning i seksuelle tanker eller følelser blitt observert. Legen din må kanskje justere dosen eller avslutte behandlingen.

Inntak av AZILECT sammen med mat og drikke

AZILECT kan tas med eller uten mat.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Rådfør deg med lege før du kjører eller bruker maskiner.

3. HVORDAN DU BRUKER AZILECT

Bruk alltid AZILECT slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen av AZILECT er en tablett 1 mg en gang daglig. AZILECT kan tas med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av AZILECT

Kontakt lege eller apotek med en gang hvis du har tatt for mye AZILECT. Ta med pakningen hvis du oppsøker lege eller apotek.

Dersom du har glemt å ta AZILECT

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste dose som normalt til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med AZILECT

Du må ikke slutte med AZILECT før du har diskutert det med lege.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan AZILECT forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger er rapportert i placebokontrollerte kliniske studier:

Hyppighet av mulige bivirkninger listet opp nedenfor er inndelt på følgende måte:

Svært vanlige (påvirker mer enn 1 av 10 brukere)

Vanlige (påvirker en til 10 av 100 brukere)

Mindre vanlige (påvirker en til 10 av 1000 brukere)

Sjeldne (påvirker en til 10 av 10 000 brukere)

Svært sjeldne (påvirker færre enn én av 10 000 brukere)

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Svært vanlige

- ufrivillige bevegelser (dyskinesier)
- hodepine

Vanlige

- buksmerter
- fall
- allergi
- feber
- influensa
- generell ubehag
- nakkesmerter
- brystmerter (angina pectoris)
- blodtrykksfall når du reiser deg opp med symptomer som svimmelhet/ørhet (ortostatisk hypotensjon)
- nedsatt appetitt
- forstoppelse
- munntørhet
- kvalme og oppkast
- flatulens
- unormale blodprøver (leukopeni)
- leddsmerter (artralgi)
- muskel-/skjelettsmerter
- leddbetennelse (artritt)
- nummenhet og muskelsvakhhet (karpaltunnelsyndrom)
- vekttap
- unormale drømmer
- manglende koordinering av bevegelser (balanseforstyrrelse)
- depresjon
- svimmelhet (vertigo)
- ufrivillig muskelaktivitet (dystoni)
- rennende nese (rinitt)
- hudirritasjon (dermatitt)
- utslett
- blodskutte øyne (konjunktivitt)
- vannlatingsbesvær

Mindre vanlige

- hjerneslag,
- hjerteinfarkt
- utslett med blærer

I tillegg var det rapportert hudkreft hos ca. 1 % av pasientene i placebokontrollerte kliniske studier. Vitenskapelig dokumentasjon antyder at Parkinsons sykdom, og ikke noe spesielt legemiddel, er forbundet med en høyere risiko for hudkreft (ikke bare melanom). Du bør snakke med legen din hvis du har mistenkelige hudforandringer.

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

Det finnes tilfeller av pasienter som ved samtidig inntak av en eller flere medisiner for behandling av Parkinsons sykdom, ikke var i stand til å motstå impulsen, trangen eller fristelsen til å utføre en handling som kunne være skadelig for dem selv eller andre. Disse kalles impulsforstyrrelser. Hos pasienter som tar AZILECT og/eller andre medisiner som brukes til å behandle Parkinsons sykdom, har følgende blitt observert:

- Tvangstanker eller impulsiv atferd.
- Sterk trang til overdreven gambling til tross for alvorlige personlige eller familiære konsekvenser.
- Endret eller økt seksuell interesse og oppførsel til bekymring for seg selv eller andre, for eksempel en økt seksualdrift.
- Ukontrollerbar overdreven shopping eller pengebruk.

Informer legen din dersom du opplever noen av disse atferdsmønstrene, de vil diskutere måter å håndtere eller redusere symptomene.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER AZILECT

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke AZILECT etter utløpsdatoen som er angitt på esken, tablettboksen eller blisterpakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Oppbevares ved høyst 25°C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av AZILECT

- Virkestoff er rasagilin. Hver tablett inneholder 1 mg rasagilin (som mesilat).
- Hjelpstoffer er mannitol, kolloidal vannfri silika, maisstivelse, pregelatinisert maisstivelse, stearinsyre, talkum.

Hvordan AZILECT ser ut og innholdet i pakningen

AZILECT er hvite til ”off-white”, runde, flate, koniske tabletter, merket ”GIL” og ”1” under på den ene siden og glatte på den andre siden.

Tablettene selges i blisterpakninger med 7, 10, 28, 30, 100 eller 112 tabletter, i perforerte endoseblisterpakninger med 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter eller i tablettboks med 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Tilvirker
Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Pliva Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatia

Teva Operations Poland Sp.z o.o.
ul. Mogilska 80,
31-546 Krakow,
Polen

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 4498 5511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321 740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +800 53 23 66 48

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus
UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel.: +43 (0)1 97007

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel.: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos
Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 572 679 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: + 46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44(0) 1977 628500

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent