Rasagilin Zydus 1 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 1 mg Rasagilin (als Rasagilinbesilat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.
Weiße oder grau-weiße, runde, flache Tabletten mit einem ungefähren Durchmesser von 8,0 mm und ohne Prägung auf beiden Seiten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rasagilin Zydus ist zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit (PK) als Monotherapie (ohne Levodopa) oder als Zusatztherapie (mit Levodopa) bei Patienten mit End-of-dose-Fluktuationen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Rasagilin wird oral in einer Dosis von 1 mg einmal täglich mit oder ohne Levodopa angewendet.
Die Einnahme kann mit oder ohne Nahrung erfolgen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pädiatrische Patienten

Rasagilin Zydus wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Anwendung von Rasagilin bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Anwendung von Rasagilin bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion ist zu vermeiden. Vorsicht ist bei der Einleitung der Behandlung mit Rasagilin bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion geboten. Bei Patienten, deren eingeschränkte Leberfunktion von einer leichten zu einer mittelschweren Form fortschreitet, ist Rasagilin abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisänderung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Gleichzeitige Behandlung mit anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern (einschließlich nicht rezeptpflichtiger Arzneimittel und Naturheilmittel, z.B. Johanniskraut) oder Pethidin (siehe Abschnitt 4.5). Mindestens 14 Tage müssen zwischen dem Absetzen von Rasagilin und der Einleitung einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin liegen.
Rasagilin ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von Rasagilin und Fluoxetin oder Fluvoxamin sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Ein Zeitraum von mindestens fünf Wochen sollte zwischen dem Absetzen von Fluoxetin und der Einleitung der Behandlung mit Rasagilin eingehalten werden. Mindestens 14 Tage sollten zwischen dem Absetzen von Rasagilin und dem Beginn einer Behandlung mit Fluoxetin oder Fluvoxamin liegen.
Impulskontrollstörungen können bei Patienten unter der Therapie mit Dopaminagonisten und/oder dopaminerger Behandlungen auftreten. Seit der Markteinführung hat es ähnliche Berichte von Impulskontrollstörungen mit Rasagilin gegeben. Patienten sollten regelmäßig auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen hin überwacht werden. Patienten und deren Betreuer sollten auf die Verhaltenssymptome von Impulskontrollstörungen, einschließlich zwanghaftem Verhalten, Zwangsgedanken, Spielzwang, verstärkter Libido, Hypersexualität, impulsives Verhalten, Kaufsucht und zwanghaftes Geldausgeben, die bei Patienten unter der Therapie mit Rasagilin beobachtet wurden, hingewiesen werden.
Da Rasagilin die Wirkung von Levodopa verstärkt, können Levodopa Nebenwirkungen verstärkt und vorbestehende Dyskinesien verschlimmert werden. Eine Dosisreduktion von Levodopa kann zur Verminderung dieser Nebenwirkung beitragen.
Es gab Berichte über hypotensive Wirkungen wenn Rasagilin zusammen mit Levodopa eingenommen wird. Durch die vorbestehenden Gangschwierigkeiten sind Patienten mit Parkinson-Krankheit besonders durch diese unerwünschte hypotensive Wirkung gefährdet.
Die gleichzeitige Anwendung von Rasagilin und Dextromethorphan oder Sympathomimetika, z.B. solchen, die in schleimhautabschwellenden Arzneimitteln zur nasalen und oralen Anwendung enthalten sind, oder mit Arzneimitteln gegen Erkältungen, die Ephedrin oder Pseudoephedrin enthalten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Während des klinischen Entwicklungsprogramms veranlasste das Auftreten von Melanom-Fällen die Erwägung eines möglichen Zusammenhangs mit Rasagilin. Die erhobenen Daten deuten darauf hin, dass die Parkinson-Krankheit und nicht irgendein spezielles Arzneimittel mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko (nicht aus-

schließlich Melanome) verbunden ist. Jede verdächtige Hautläsion sollte von einem Facharzt untersucht werden.
Bei Aufnahme der Behandlung mit Rasagilin bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Rasagilin bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist zu vermeiden. Bei Patienten, deren Leberfunktionsstörung von einer leichten zu einer mittelschweren Form fortschreitet, ist Rasagilin abzusetzen (siehe Abschnitt 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt eine Reihe bekannter Wechselwirkungen zwischen nicht-selektiven MAO-Hemmern und anderen Arzneimitteln.
Rasagilin darf nicht zusammen mit anderen MAO-Hemmern (einschließlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel und Naturheilmittel, z.B. Johanniskraut) angewendet werden, da das Risiko einer nicht-selektiven MAO-Hemmung besteht, die zu hypertonen Krisen führen kann (siehe Abschnitt 4.3).
Bei gleichzeitiger Anwendung von Pethidin und MAO-Hemmern, einschließlich eines anderen selektiven MAO-B-Hemmers, wurden schwere unerwünschte Wirkungen berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Rasagilin und Pethidin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Bei gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern und Sympathomimetika ist über Wechselwirkungen zwischen diesen Arzneimitteln berichtet worden. Aufgrund der MAO-hemmenden Wirkung von Rasagilin wird daher die gleichzeitige Behandlung mit Rasagilin und Sympathomimetika, z.B. solchen, die in schleimhautabschwellenden Arzneimitteln zur nasalen und oralen Anwendung enthalten sind, oder mit Arzneimitteln gegen Erkältungen, die Ephedrin oder Pseudoephedrin enthalten, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Bei gleichzeitiger Anwendung von Dextromethorphan und nicht-selektiven MAO-Hemmern ist über Arzneimittelwechselwirkungen berichtet worden. Aufgrund der MAO-hemmenden Wirkung von Rasagilin wird daher die Anwendung von Rasagilin zusammen mit Dextromethorphan nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Die gleichzeitige Behandlung mit Rasagilin und Fluoxetin oder Fluvoxamin sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
Zur gleichzeitigen Anwendung von Rasagilin und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI)/ selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) in klinischen Studien siehe Abschnitt 4.8.
Bei gleichzeitiger Anwendung mit SSRI, SNRI, trizyklischen/tetrazyklischen Antidepressiva und MAO-Hemmern sind schwere unerwünschte Wirkungen berichtet worden. Aufgrund der MAO-hemmenden Wirkung von Rasagilin sollten Antidepressiva daher mit Vorsicht angewendet werden.
Bei Patienten mit Morbus Parkinson, die Rasagilin in Kombination mit einer Levodopa- Dauermedikation erhielten, wurde keine klinisch signifikante Wirkung von Levodopa auf die Clearance von Rasagilin beobachtet.
Studien in vitro haben gezeigt, dass Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) das hauptsächlich für die Verstoffwechselung von Rasagilin verantwortliche Enzym ist. Bei gleichzeitiger Anwendung von Rasagilin und Ciprofloxacin (einem CYP1A2-Hemmer) nimmt die AUC von Rasagilin um 83% zu. Die gleichzeitige Gabe von Rasagilin und Theophyllin (einem CYP1A2-Substrat) hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik dieser beiden Substanzen. Folglich können starke CYP1A2-Hemmer eine Wirkung auf die Plasmaspiegel von Rasagilin haben und sollten mit Vorsicht angewendet werden.
Bei Patienten, die rauchen, besteht das Risiko einer Verminderung der Plasmaspiegel von Rasagilin infolge der Induktion des metabolisierenden Enzyms CYP1A2.
Studien in vitro zeigten, dass Rasagilin in einer Konzentration von 1 Mikrogramm/ml (entspricht einem Spiegel, der 160-mal höher ist als die durchschnittliche Cmax ~ 5,9-8,5 ng/ml bei Parkinson-Patienten nach mehrfacher Gabe von 1 mg Rasagilin) die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 und CYP4A nicht hemmte. Diese
Ergebnisse weisen darauf hin, dass es unwahrscheinlich ist, dass Rasagilin in therapeutischen Konzentrationen klinisch signifikante Interferenzen mit Substraten dieser Enzyme verursacht.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Rasagilin und Entacapon war die Clearance von oral appliziertem Rasagilin um 28% erhöht.
Tyramin/Rasagilin-Wechselwirkung: Die Ergebnisse von fünf Tyramin-Expositionsstudien (an freiwilligen Probanden und Parkinson-Patienten) und die Messergebnisse einer nach den Mahlzeiten zuhause durchgeführten Blutdruckkontrolle (von 464 Patienten, die über sechs Monate ohne Tyramin- Einschränkungen mit 0,5 oder 1 mg Rasagilin pro Tag oder Placebo als Zusatztherapie zu Levodopa behandelt wurden) sowie die Tatsache, dass in klinischen Studien, die ohne eingeschränkte Aufnahme von Tyramin durchgeführt wurden, keine Tyramin/Rasagilin-Wechselwirkung mitgeteilt wurde, zeigen, dass Rasagilin risikolos ohne Einschränkung der Aufnahme von Tyramin mit der Nahrung angewendet werden kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Rasagilin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Verordnung des Arzneimittels für schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Experimentelle Daten haben gezeigt, dass Rasagilin zu einer Beeinträchtigung der Prolactinausschüttung und folglich zu einer Hemmung der Laktation führen kann.
Es ist nicht bekannt, ob Rasagilin in die Muttermilch übergeht. Bei Anwendung von Rasagilin bei einer stillenden Mutter ist Vorsicht geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Patienten sind davor zu warnen, gefährliche Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeuge, zu bedienen, bis sie sicher sind, dass Rasagilin Zydus auf sie keinen negativen Einfluss hat.

4.8 Nebenwirkungen

Im Rahmen des klinischen Rasagilin-Programms wurden insgesamt 1361 Patienten 3076,4 Patientenjahre lang mit Rasagilin behandelt. In placebokontrollierten Doppelblindstudien erhielten 529 Patienten 212 Patientenjahre lang 1 mg Rasagilin pro Tag und 539 Patienten erhielten 213 Patientenjahre lang das Placebo.

Monotherapie

Die nachfolgende Liste umfasst unerwünschte Wirkungen, die in placebokontrollierten Studien mit höherer Inzidenz bei Patienten mitgeteilt wurden, die 1 mg Rasagilin pro Tag erhielten (Rasagilin-Gruppe n = 149, Placebogruppe n = 151).
Unerwünschte Wirkungen mit mindestens 2% Unterschied gegenüber Placebo sind *kursiv* angegeben. In Klammern ist die Inzidenz der Nebenwirkung (% der Patienten) unter Rasagilin bzw. Placebo angegeben.
Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit nach folgenden Konventionen geordnet: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen Häufig: *Grippe (4,7% vs. 0,7%)*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Häufig: Hautkarzinom (1,3% vs. 0,7%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Häufig: Leukopenie (1,3% vs. 0%)
Erkrankungen des Immunsystems Häufig: allergische Reaktion (1,3% vs. 0,7%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Gelegentlich: Verminderter Appetit (0,7% vs. 0%)
Psychiatrische Erkrankungen Häufig: Depression (5,4% vs. 2%), Halluzinationen (1,3% vs. 0,7%)
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig: *Kopfschmerzen (14,1% vs. 11,9%),* gelegentlich: apoplektischer Insult (0,7% vs. 0%)
Augenerkrankungen Häufig: *Konjunktivitis (2,7% vs. 0,7%)*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths Häufig: Schwindel (2,7% vs. 1,3%)
Herzerkrankungen Häufig: Angina pectoris (1,3% vs. 0%); Gelegentlich: Myokardinfarkt (0,7% vs. 0%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig: *Rhinitis* (*3,4% vs. 0,7%*)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufig: Blähungen (1,3% vs. 0%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Häufig: *Dermatitis (2% vs. 0%)* Gelegentlich: vesikulobullöser Ausschlag (0,7% vs. 0%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Häufig: *Muskelschmerzen (6,7% vs. 2,6%), Nackenschmerzen (2,7% vs. 0%)*, Arthritis (1,3% vs. 0,7%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig: Harndrang (1,3% vs. 0,7%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Häufig: Fieber (2,7% vs. 1,3%), *Unwohlsein (2,0% vs. 0%)*

Kombinationstherapie

Die nachfolgende Liste umfasst Nebenwirkungen, die in placebokontrollierten Studien mit einer höheren Inzidenz bei Patienten mitgeteilt wurden, die 1 mg Rasagilin pro Tag erhielten (Rasagilin- Gruppe n = 380, Pla-

cebogruppe n = 388). In Klammern ist die Inzidenz der Nebenwirkung (% der Patienten) unter Rasagilin bzw. unter Placebo angegeben.
Unerwünschte Wirkungen mit mindestens 2% Unterschied gegenüber Placebo sind *kursiv* angegeben.
Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit nach folgenden Konventionen geordnet: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Gelegentlich: Hautmelanom (0,5% vs. 0,3%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Häufig: Verminderter Appetit (2,4% vs. 0,8%)
Psychiatrische Erkrankungen Häufig: Halluzinationen (2,9% vs. 2,1%), anomale Träume (2,1% vs. 0,8%) Gelegentlich: Verwirrungszustände (0,8% vs. 0,5%)
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig: *Dyskinesie (10,5% vs. 6,2%)* Häufig: Dystonie (2,4% vs. 0,8%), Karpaltunnelsyndrom (1,3% vs. 0%), Gleichgewichtsstörung (1,6% vs. 0,3%) Gelegentlich: apoplektischer Insult (0,5% vs. 0,3%)
Herzerkrankungen Gelegentlich: Angina pectoris (0,5% vs. 0%)
Gefäßerkrankungen Häufig: *Orthostatische Hypotonie (3,9% vs. 0,8%)*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufig: *Bauchschmerzen* (*4,2% vs. 1,3%*), *Obstipation (4,2% vs. 2,1%)*, *Übelkeit und Erbrechen* (*8,4%* vs. *6,2%*), Mundtrockenheit (3,4% vs. 1,8%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Häufig: Hautausschlag (1,1% vs. 0,3%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Häufig: Arthralgie (2,4% vs. 2,1%), Nackenschmerzen (1,3% vs. 0,5%)
Untersuchungen Häufig: *Gewichtsverlust (4,5% vs. 1,5%)*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Häufig: Stürze (4,7% vs. 3,4%)

Morbus Parkinson wird mit Symptomen wie Halluzinationen und Verwirrtheitszuständen in Verbindung gebracht. Seit Markteinführung wurden diese Symptome auch bei Parkinson-Patienten beobachtet, die mit Rasagilin behandelt wurden.
Bei gleichzeitiger Anwendung mit SSRI, SNRI, trizyklischen/tetrazyklischen Antidepressiva und MAO-Hemmern sind schwere unerwünschte Wirkungen berichtet worden. Seit Markteinführung wurden bei Patienten, die gleichzeitig mit Antidepressiva/SNRI und Rasagilin behandelt wurden, Fälle eines Serotonin-Syndroms in Verbindung mit Agitation, Verwirrungszuständen, Rigidität, Pyrexie und Myoklonus berichtet.
In den klinischen Rasagilin Studien war die gleichzeitige Behandlung mit Fluoxetin oder Fluvoxamin und Rasagilin nicht gestattet. Folgende Antidepressiva und Dosierungen waren jedoch in den Rasagilin Studien erlaubt: Amitriptylin ≤ 50 mg/Tag, Trazodon ≤ 100 mg/Tag, Citalopram ≤ 20 mg/Tag, Sertralin ≤ 100 mg/Tag und Paroxetin ≤ 30 mg/Tag. Im Rahmen des klinischen Rasagilin- Programms, in dem 115 Patienten gleichzeitig mit Rasagilin und trizyklischen Antidepressiva behandelt wurden und 141 Patienten gleichzeitig Rasagilin und SSRI/SNRI erhielten, traten keine Fälle eines Serotonin-Syndroms auf.
Seit der Markteinführung wurden bei Patienten, die Rasagilin einnahmen, Fälle von erhöhtem Blutdruck berichtet, einschließlich seltener Fälle von hypertensiven Krisen in Verbindung mit der Aufnahme einer unbekannten Menge tyraminreicher Nahrung.
Bei der gleichzeitigen Anwendung von MAO-Hemmern mit Sympathomimetika ist über Wechselwirkungen berichtet worden.
Seit Markteinführung gab es einen Fall von erhöhtem Blutdruck bei einem Patienten, der den ophthalmischen Vasokonstriktor Tetrahydrozolinhydrochlorid anwendete während er Rasagilin einnahm.

Störungen der Impulskontrolle

Bei Patienten, die mit Dopaminagonisten behandelt werden und/oder unter dopaminerger Behandlungen sind, können Spielzwang, verstärkte Libido, Hypersexualität, Kaufsucht und zwanghaftes Geldausgeben, Essattacken und zwanghaftes Essen auftreten. Ein ähnliches Muster von Impulskontrollstörungen, einschließlich zwanghaftem Verhalten, Zwangsgedanken und impulsivem Verhalten, wurde seit der Markteinführung mit Rasagilin berichtet, (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermög-

licht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Überdosierung: Symptome, die nach einer Überdosis Rasagilin in Dosisbereichen zwischen 3 mg und 100 mg berichtet wurden, beinhalteten Dysphorie, Hypomanie, hypertensive Krise und Serotonin- Syndrom.
Eine Überdosis kann mit einer signifikanten Hemmung sowohl von MAO-A als auch von MAO-B verbunden sein. Im Rahmen einer Einzeldosis-Studie erhielten gesunde Freiwillige 20 mg pro Tag und in einer zehntägigen Studie erhielten gesunde Freiwillige 10 mg pro Tag. Die beobachteten Nebenwirkungen waren leichter oder mittelschwerer Natur und wiesen keinen Zusammenhang mit der Rasagilin-Behandlung auf. In einer Dosis-Eskalations-Studie an Patienten unter chronischer Levodopa-Therapie, die 10 mg Rasagilin pro Tag erhielten, wurden unerwünschte kardiovaskuläre Nebenwirkungen (einschließlich Hypertonie und orthostatische Hypotonie) berichtet, die nach Absetzen der Behandlung abklangen. Diese Symptome können jenen ähneln, die unter nicht- selektiven MAO-Hemmern beobachtet werden.
Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Falle einer Überdosis sind die Patienten zu überwachen, und es ist eine entsprechende symptomatische und unterstützende Therapie einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anti-Parkinson-Mittel, Monoaminoxidase-B-Hemmer
ATC-Code: N04BD02

Wirkungsmechanismus

Es wurde nachgewiesen, dass Rasagilin ein starker, irreversibler selektiver MAO-B-Hemmer ist, der zu einem Anstieg der extrazellulären Dopamin-Spiegel im Striatum führen kann. Der erhöhte Dopamin-Spiegel und die resultierende erhöhte dopaminerge Aktivität vermitteln wahrscheinlich die am Modell einer dopaminergen motorischen Dysfunktion beobachteten günstigen Wirkungen von Rasagilin. 1-Aminoindan ist ein aktiver Hauptmetabolit und es ist kein MAO-B-Hemmer.

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Rasagilin wurde in drei Studien nachgewiesen: als Monotherapie in der Studie I und in der Kombinationstherapie mit Levodopa in den Studien II und III.

Monotherapie

In der Studie I wurden 404 Patienten randomisiert der Behandlung mit Placebo (138 Patienten), Rasagilin 1 mg/Tag (134 Patienten) oder Rasagilin 2 mg/Tag (132 Patienten) zugeteilt und 26 Wochen lang behandelt; ein arzneilich wirksames Vergleichspräparat wurde nicht angewendet.
In dieser Studie war der primäre Zielparameter für die Wirksamkeit die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des Gesamtscores der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, Teile I-III). Der Unterschied zwischen der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 26/Studienende (LOCF = Last Observation Carried Forward) war statistisch signifikant (UPDRS, Teile I-III: für Rasagilin 1 mg im Vergleich zu Placebo -4,2, 95% CI [-5,7, -2,7]; p<0,0001; für Rasagilin 2 mg im Vergleich zu Placebo -3,6, 95% CI [-5,0, -2,1]; p<0,0001), UPDRS Motor, Teil II: für Rasagilin 1 mg im Vergleich zu Placebo -2,7, 95% CI [-3,87, -1,55], p < 0,0001; für Rasagilin 2 mg im Vergleich zu Placebo -1,68, 95% CI [-2,85, -0,51], p = 0,0050). Die Wirkung war offensichtlich, obgleich das Ausmaß der Wirkung in dieser Patientenpopulation mit leichter Erkrankung geringfügig war.
Es fand sich eine signifikante und günstige Wirkung in Bezug auf die Lebensqualität (beurteilt anhand der PD-QUALIF-Skala).

Kombinationstherapie

In Studie II wurden die Patienten randomisiert der Behandlung mit Placebo (229 Patienten) oder mit Rasagilin 1 mg pro /Tag (231 Patienten) oder der Behandlung mit dem Catechol-O-Methyltransferase- (COMT)-Hemmer Entacapon, 200 mg zusammen mit festgelegten Dosen von Levodopa (LD)/Decarboxylase-Hemmer (227 Patienten) zugeteilt und 18 Wochen lang behandelt.
In Studie III wurden die Patienten randomisiert der Behandlung mit Placebo (159 Patienten), Rasagilin 0,5 mg pro Tag (164 Patienten) oder Rasagilin 1 mg pro Tag (149 Patienten) zugeordnet und 26 Wochen lang behandelt.
In beiden Studien war der primäre Zielparameter für die Wirksamkeit die Veränderung der durchschnittlichen Anzahl Stunden, die während des Tages im "OFF"-Stadium verbracht wurden, zwischen Ausgangswert und Behandlungsperiode (ermittelt aus "24-Stunden"-Tagebüchern, die an jeweils 3 Tagen vor jeder Studienvisite ausgefüllt wurden).

In Studie II betrug die mittlere Differenz in Bezug auf die Anzahl Stunden, die im "OFF"-Stadium verbracht wurden, im Vergleich zu Placebo -0,78 h, 95% CI [-1,18, -0,39], p=0,0001. Die durchschnittliche tägliche Gesamtabnahme der OFF-Zeit in der Entacapon-Gruppe (-0,80 h, 95% CI [-1,20, -0,41], p<0,0001) war derjenigen in der mit Rasagilin 1 mg behandelten Gruppe ähnlich. In Studie III betrug die mittlere Differenz im Vergleich zu Placebo -0,94 h, 95% CI [-1,36, -0,51], p<0,0001. Auch in der mit Rasagilin 0,5 mg behandelten Gruppe kam es zu einer statistisch signifikanten Besserung gegenüber Placebo, das Ausmaß der Besserung war jedoch geringer. Die Robustheit der Ergebnisse für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde durch eine Reihe zusätzlicher statistischer Modelle bestätigt und an drei Kollektiven (ITT, nach Protokoll und die Studie beendende Patienten) nachgewiesen.
Zu den sekundären Zielparametern für die Wirksamkeit zählten die Gesamtbeurteilung der Besserung durch den Studienarzt, die Scores der Subskala der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) im „OFF"-Stadium und das motorische UPDRS-Ergebnis in der ON-Phase. Rasagilin zeigte einen im Vergleich zu Placebo statistisch signifikanten Nutzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Rasagilin wird rasch resorbiert und erreicht innerhalb von ca. 0,5 Stunden maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}). Die absolute Bioverfügbarkeit einer Rasagilin-Einzeldosis beträgt ca. 36%.
Nahrung hat keinen Einfluss auf die T_{max} von Rasagilin, wenn auch C_{max} und Exposition (AUC) um rund 60% bzw. 20% vermindert sind, wenn das Arzneimittel zusammen mit einer sehr fettreichen Mahlzeit eingenommen wird. Da die AUC nicht wesentlich beeinflusst wird, kann Rasagilin mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis Rasagilin beträgt 243 l. Nach einer oralen Einzeldosis von ^{14}C-markiertem Rasagilin beträgt die Plasmaproteinbindung ungefähr 60 bis 70%.

Metabolismus

Vor der Ausscheidung wird Rasagilin fast vollständig in der Leber metabolisiert. Der Stoffwechsel von Rasagilin verläuft über zwei Hauptwege: N-Dealkylierung und/oder Hydroxylierung, wobei 1-Aminoindan, 3-Hydroxy-N-propargyl-1-aminoindan und 3-Hydroxy-1-aminoindan entstehen.
In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass beide Stoffwechselwege von Rasagilin vom Cytochrom-P450-System abhängig sind und CYP1A2 das hauptsächlich am Rasagilin-Metabolismus beteiligte Isoenzym ist. Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass die Konjugation von Rasagilin und seinen Metaboliten ebenfalls ein wichtiger Eliminationsweg ist, wobei Glucuronide gebildet werden.

Ausscheidung

Nach oraler Gabe von ^{14}C-markiertem Rasagilin erfolgt die Elimination in erster Linie über den Harn (62,6%) und in zweiter Linie über die Faeces (21,8%); insgesamt wurden über einen Zeitraum von 38 Tagen 84,4% der Dosis wiedergefunden. Weniger als 1% Rasagilin wird unverändert über den Harn ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Rasagilin zeigt im Bereich von 0,5 – 2 mg ein Dosis-lineares pharmakokinetisches Verhalten. Seine terminale Halbwertszeit beträgt 0,6 – 2 Stunden.

Eigenschaften bei der Anwendung am Patienten

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*:* Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion waren AUC und C_{max} um 80% bzw. 38% erhöht. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung wiesen einen Anstieg der AUC und C_{max} um 568% bzw. 83% auf (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Die pharmakokinetischen Parameter von Rasagilin waren bei Patienten mit leicht (CLcr 50 – 80 ml/Min.) bzw. mittelschwer (CLcr 30 – 49 ml/Min.) eingeschränkter Nierenfunktion denjenigen von gesunden Personen vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität und Reproduktionstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Rasagilin wies *in vivo* und in verschiedenen *In-vitro*-Testsystemen anhand von Bakterien oder Hepatozyten kein genotoxisches Potenzial auf. Bei Vorliegen einer metabolischen Aktivierung induzierte Rasagilin eine Zunahme von Chromosomenaberrationen bei Konzentrationen mit übermäßiger Zytotoxizität, die unter klinischen Anwendungsbedingungen nicht erreichbar sind.
Rasagilin war bei Ratten bei einer systemischen Exposition, die dem 84- bis 339-fachen der erwarteten Plasmaexpositionen beim Menschen bei einer Dosierung von 1 mg/Tag entsprach, nicht karzinogen.
Bei Mäusen wurden bei systemischen Expositionen, die dem 144- bis 213-fachen der erwarteten Plasmaexposition beim Menschen bei einer Dosierung von 1 mg/Tag entsprachen, erhöhte Inzidenzen kombinierter bronchiolärer/alveolärer Adenome und/oder Karzinome beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat (wasserfrei)

Vorverkleisterte Stärke (Maisstärke)
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure 95

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung:

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium Blisterpackungen zu 7, 10, 28, 30, 100 und 112 Tabletten.

Blisterpackung mit Trockenmittel:

OPA/Aluminium/PE mit Calciumoxid/Aluminium Blisterpackungen zu 7, 10, 28, 30, 100 und 112 Tabletten.
Weiße HDPE Flaschen mit oder ohne kindergesichertem Verschluss zu 30 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Zydus France
Parc d'Activites Des Peupliers, Zac Les Hautes Patures,
25 Rue des Peupliers
92752 Nanterre
Frankreich
E-Mail: francoise.goulley-mothe@zydusfrance.com

8. Zulassungsnummer

136814

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14. März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.