

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasagiline EG 1 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg rasagiline (als tartraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ronde, aan beide zijden platte tabletten met een diameter van 6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rasagiline EG is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van de idiopathische vorm van de ziekte van Parkinson, als monotherapie (zonder levodopa) of als aanvullende therapie (met levodopa) bij patiënten met fluctuaties aan het einde van de dosering.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering rasagiline is 1 mg (een tablet Rasagiline EG) eenmaal per dag, in te nemen met of zonder levodopa.

Ouderen:

Een dosisaanpassing is niet vereist voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2)..

Leverinsufficiëntie:

Rasagiline is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Het gebruik van rasagiline bij patiënten met matige leverinsufficiëntie dient te worden vermeden. Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met rasagiline wordt gestart bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Indien bij patiënten lichte leverinsufficiëntie evolueert naar matige leverinsufficiëntie, dient het gebruik van rasagiline te worden gestaakt (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie:

Speciale voorzorgsmaatregelen zijn niet noodzakelijk bij patiënten met een verminderde nierfunctie..

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van rasagiline bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van rasagiline bij pediatrische patiënten voor de indicatie ziekte van Parkinson.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Rasagiline EG kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige behandeling met andere monoamineoxidase (MAO) -remmers (inclusief geneesmiddelen en natuurproducten die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn, zoals sint-janskruid) of pethidine (zie rubriek 4.5). Tussen de stopzetting van de behandeling met rasagiline en de start van een behandeling met MAO-remmers of pethidine, dienen minimaal 14 dagen te verstrijken.
- Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdig gebruik van rasagiline met andere geneesmiddelen

Het gelijktijdig gebruik van rasagiline en fluoxetine of fluvoxamine moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Een periode van minstens vijf weken dient te verstrijken tussen het staken van een behandeling met fluoxetine en de start van een behandeling met rasagiline. Een periode van minstens 14 dagen dient te verstrijken tussen het staken van de behandeling met rasagiline en de start van een behandeling met fluoxetine of fluvoxamine.

Gelijktijdig gebruik van rasagiline en dextromethorfan of sympathicomimetica zoals deze welke aanwezig zijn in nasale en orale decongestiva, of geneesmiddelen tegen verkoudheid die efedrine of pseudo-efedrine bevatten, wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van rasagiline en levodopa

Aangezien rasagiline de werking van levodopa versterkt, kunnen de bijwerkingen van levodopa toenemen en kan reeds bestaande dyskinesie verergeren. Verlaging van de dosis levodopa kan deze bijwerking verminderen.

Er zijn meldingen van hypotensieve effecten wanneer rasagiline gelijktijdig wordt ingenomen met levodopa. Patiënten met de ziekte van Parkinson zijn met name gevoelig voor de bijwerkingen van hypotensie als gevolg van bestaande stoornissen bij het lopen.

Dopaminerge effecten

Overmatige slaperigheid overdag (EDS, excessive daytime sleepiness) en episoden van plotseling in slaap vallen (SOS, sudden sleep onset)

Rasagiline kan overdag leiden tot sufheid, slaperigheid en, af en toe, met name indien gebruikt met andere dopaminerge geneesmiddelen, in slaap vallen tijdens de dagelijkse activiteiten. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en moet worden geadviseerd tijdens de behandeling met rasagiline voorzichtig te zijn met het besturen van een voertuig of het bedienen van machines. Patiënten die slaperigheid hebben ondervonden en/of een episode van plotseling in slaap vallen mogen geen voertuig besturen of machines bedienen (zie rubriek 4.7).

Stoornissen in de impulsbeheersing (ICDs)

ICDs kunnen optreden bij patiënten behandeld met dopamineagonisten en/of dopaminerge behandelingen. Gelijkaardige berichten van impulscontrolestoornissen met rasagiline werden ook postmarketing ontvangen. Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op de ontwikkeling van impulscontrolestoornissen. Patiënten en verzorgers dienen gewezen te worden op de impulscontrolestoornisgedragssymptomen die waargenomen werden bij patiënten behandeld met rasagiline, waaronder gevallen van dwanghandelingen, dwanggedachten, pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, impulsief gedrag en compulsief geld uitgeven of koopgedrag.

Melanoom

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma gaf het optreden van een aantal gevallen van melanomen aanleiding tot het overwegen van een mogelijke samenhang met rasagiline. De

verzamelde gegevens geven aan dat de ziekte van Parkinson, en niet een bepaald geneesmiddel, wordt geassocieerd met een verhoogd risico op huidkanker (niet uitsluitend melanomen). Elke verdachte huidlesie dient door een specialist beoordeeld te worden.

Verminderde leverfunctie

Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met rasagiline wordt gestart bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Het gebruik van rasagiline bij patiënten met matige leverinsufficiëntie dient te worden vermeden. Indien bij patiënten lichte leverinsufficiëntie evolueert naar matige leverinsufficiëntie, dient het gebruik van rasagiline te worden gestaakt (zie rubriek 5.2).

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

MAO-remmers

Rasagiline is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met andere MAO remmers (inclusief geneesmiddelen en natuurproducten die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn, zoals Sint-Janskruid), vanwege een mogelijk risico op niet-selectieve MAO remming, wat kan leiden tot hypertensieve crises (zie rubriek 4.3).

Pethidine

Er werden ernstige bijwerkingen gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van pethidine en MAO-remmers, waaronder een andere selectieve MAO-B-remmer. De gelijktijdige toediening van rasagiline en pethidine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Sympathicomimetica

Er werden gevallen gemeld van geneesmiddelinteracties bij het gelijktijdige gebruik van MAO-remmers en sympathomimetica. Daarom wordt, gezien de MAO-remmende activiteit van rasagiline, gelijktijdige toediening van rasagiline en sympathicomimetica zoals die aanwezig in nasale en orale decongestiva, of geneesmiddelen tegen verkoudheid, die efedrine of pseudo-efedrine bevatten, niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Dextromethorfan

Er werden gevallen gemeld van geneesmiddelinteracties bij het gelijktijdige gebruik van dextromethorfan en niet-selectieve MAO-remmers. Daarom wordt, gezien de MAO-remmende activiteit van rasagiline, de gelijktijdige toediening van rasagiline en dextromethorfan niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

SNRI/SSRI/tri- en tetracyclische antidepressiva

Het gelijktijdige gebruik van rasagiline en fluoxetine of fluvoxamine moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Voor gelijktijdig gebruik van rasagiline met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)/selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) in klinisch onderzoek, zie rubriek 4.8.

Er werden ernstige bijwerkingen gerapporteerd bij het gelijktijdige gebruik van SSRI's, SNRI's, tricyclische/tetracyclische antidepressiva en MAO-remmers. Daarom dienen, gezien de MAO-remmende activiteit van rasagiline, antidepressiva met voorzichtigheid te worden toegediend.

Middelen die van invloed zijn op CYP1A2-activiteit

In-vitro studies met betrekking tot het metabolisme hebben aangetoond dat het cytochroom P450 1A2

(CYP1A2) het belangrijkste enzym is dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van rasagiline.

CYP1A2-remmers

Gelijktijdige toediening van rasagiline en ciprofloxacine (een remmer van CYP1A2) verhoogde de AUC van rasagiline met 83 %. Gelijktijdige toediening van rasagiline en theophylline (een substraat van CYP1A2) had geen invloed op de farmacokinetiek van één van beide producten. Potente CYP1A2-remmers kunnen dus de rasagilineplasmaspiegels veranderen en dienen met voorzichtigheid te worden toegediend.

CYP1A2-inductoren

Er is een risico dat de plasmaspiegels van rasagiline bij patiënten die roken verlaagd zijn wegens inductie van het metaboliserende enzym CYP1A2.

Overige cytochroom P450-iso-enzymen

In-vitro studies hebben aangetoond dat rasagiline bij een concentratie van 1 µg/ml (equivalent aan een niveau gelijk aan 160 keer de gemiddelde C_{max} ~ 5.9-8.5 ng/ml bij patiënten met de ziekte van Parkinson na meervoudige dosering van 1 mg rasagiline), geen remming veroorzaakte van de cytochroom P450-isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 en CYP4A. Deze resultaten geven aan dat de therapeutische concentraties van rasagiline waarschijnlijk geen klinisch significante wisselwerking met substraten van deze enzymen veroorzaken (zie rubriek 5.3).

Levodopa en andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson die rasagiline als aanvullende therapie op chronische behandeling met levodopa ontvingen, werd geen klinisch significant effect van behandeling met levodopa op de klaring van rasagiline waargenomen.

Gelijktijdige toediening van rasagiline en entacapon verhoogde de orale rasagilineklaring met 28%.

Tyramine/rasagiline-interactie:

De resultaten van vijf “challenge”-onderzoeken met tyramine (bij vrijwilligers en patiënten met de ziekte van Parkinson), samen met de resultaten van thuiscontroles van de bloeddruk na de maaltijden (van 464 patiënten behandeld met 0,5 of 1 mg rasagiline per dag of placebo als aanvullende therapie op levodopa gedurende 6 maanden, zonder tyraminebeperkingen), en het feit dat er geen meldingen waren van een tyramine/rasagiline-interactie tijdens klinische studies die werden gevoerd zonder tyraminebeperkingen, geven aan dat rasagiline veilig kan worden gebruikt zonder beperking van tyramine in de voeding.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van rasagiline bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van rasagiline te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Niet-klinische data geven aan dat rasagiline de prolactinesecretie remt en dus de borstvoeding kan remmen. Het is niet bekend of rasagiline wordt uitgescheiden in de moedermelk. Voorzichtigheid is geboden wanneer rasagiline wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van rasagiline op de vruchtbaarheid bij mensen. Niet-klinische gegevens duiden erop dat rasagiline geen effect heeft op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij patiënten die slaperigheid/plotseling in slaap vallen ervaren, kan rasagiline grote invloed hebben

op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen voorzichtig te zijn met het bedienen van gevaarlijke machines, inclusief motorvoertuigen, totdat ze er redelijk zeker van zijn dat rasagiline geen nadelige invloed heeft.

Patiënten die met rasagiline worden behandeld en last hebben van slaperigheid en/of episoden van plotseling in slaap vallen, moeten worden gewaarschuwd dat ze geen voertuig mogen besturen en geen activiteiten mogen uitvoeren waarbij een verminderde alertheid een risico op ernstig letsel of overlijden kan inhouden voor henzelf of voor anderen (bijv. bij het bedienen van machines), totdat ze voldoende ervaring hebben opgedaan met rasagiline en andere dopaminerge geneesmiddelen, zodat ze weten of deze middelen al dan niet een nadelige invloed hebben op hun mentale en/of motorische prestaties.

Indien op enig moment tijdens de behandeling sprake is van een grotere mate van slaperigheid of van nieuwe episoden van in slaap vallen tijdens de dagelijkse activiteiten (bijv. tv-kijken, meerijden in een auto enz.), mogen patiënten geen voertuig besturen of deelnemen aan mogelijk gevaarlijke activiteiten. Tijdens de behandeling mogen patiënten geen voertuig besturen, geen machines bedienen en niet op hoogte werken als zij vóór het gebruik van rasagiline last hebben gehad van slaperigheid en/of in slaap vallen zonder voorafgaande waarschuwing.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor de mogelijk verslavende effecten van sederende geneesmiddelen, alcohol of andere kalmeringsmiddelen die op het centrale zenuwstelsel inwerken (bijv. benzodiazepinen, antipsychotica, antidepressiva) in combinatie met rasagiline of bij het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die de plasmaspiegels van rasagiline (bijv. ciprofloxacine) verhogen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies bij patiënten met de ziekte van Parkinson werden de volgende bijwerkingen het vaakst gemeld: hoofdpijn, depressie, vertigo en griep (influenza en rinitis) bij monotherapie; dyskinesie, orthostatische hypotensie, vallen, buikpijn, misselijkheid en braken, en droge mond bij aanvullend gebruik met levodopa-therapie; musculoskeletale pijn (zoals rug- en nekpijn) en artralgie bij beide behandelingen. Deze bijwerkingen gingen niet gepaard met een verhoogd aantal gevallen van stopzetting van het geneesmiddel.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 1 en 2 hieronder zijn de bijwerkingen aan de hand van de volgende conventie gerangschikt op systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Monotherapie

De onderstaande lijst in tabelvorm vermeldt de bijwerkingen die zijn gemeld met een hogere incidentie dan placebo in de placebo gecontroleerde studies, bij patiënten die 1 mg/dag rasagiline kregen.

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Influenza		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Huidcarcinoom		
Bloed- en lymfestelstel-		Leukopenie		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
aandoeningen				
Immuunsysteem- aandoeningen		Allergie		
Voedings- en Stofwisselings- stoornissen			Verminderde Eetlust	
Psychische stoornissen		Depressie, hallucinaties*		Stoornissen in de impulsbeheersing *
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn		Cerebrovasculair accident	Serotoninesyndroom*, Overmatige slaperigheid overdag (EDS) en episoden van plotseling in slaap vallen (SOS)*
Oogaandoeningen		Conjunctivitis		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Hartaandoeningen		Angina pectoris	Myocardinfarct	
Bloedvat- aandoeningen				Hypertensie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Rinitis		
Maagdarmstelsel- aandoeningen		Flatulentie		
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Dermatitis	Vesiculobulleuz e uitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Pijn aan het skeletspierstelsel, nekpijn, Artritis		
Nier- en urine- aandoeningen		Aandrag tot Urineren		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Koorts, Malaise		
* Zie de rubriek beschrijving van geselecteerde bijwerkingen				

Aanvullende therapie

De onderstaande lijst vermeldt de bijwerkingen die werden gemeld met een hogere incidentie in de placebogecontroleerde studies bij patiënten die 1 mg/dag rasagiline kregen.

Systeem/ Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Neoplasmata benigne, maligne en niet gespecificeerd			Huidmelanoom*	

Systeem/ Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust		
Psychische stoornissen		Hallucinaties* abnormale dromen	Verwardheid*	Stoornissen in de impulsbeheersing
Zenuwstelsel-aandoeningen	Dyskinesie	Dystonie, Carpale-tunnelsyndroom, evenwichts-aandoeningen	Cerebro-vasculair accident	Serotoninesyndroom* Overmatige slaperigheid overdag (EDS) en episoden van plotseling in slaap vallen (SOS)*
Hartaandoeningen			Angina pectoris	
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie*		Hypertensie*
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Abdominale pijn, constipatie, misselijkheid en braken, droge mond		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Uitslag		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen*		Artralgie, Nekpijn		
Onderzoeken		Gewichtsverlies		
Letsels, intoxicaties en Verrichtingscomplicaties		Vallen		

* Zie de rubriek beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Orthostatische hypotensie

In geblindeerde placebogecontroleerde studies werd bij één proefpersoon (0,3%) in de rasagiline-arm (aanvullende studies) ernstige orthostatische hypotensie gemeld. Dit kwam niet voor in de placebo-arm. Verder blijkt uit klinische onderzoeksgegevens dat orthostatische hypotensie meestal in de eerste twee maanden van de behandeling met rasagiline voorkomt en normaliter na verloop van tijd afneemt.

Hypertensie

Rasagiline is een selectieve remmer van MAO-B en gaat op de geïndiceerde dosis (1 mg/dag) niet gepaard met een verhoogde tyraminegevoeligheid. In geblindeerde placebogecontroleerde studies (monotherapie en aanvullend) werd bij proefpersonen in de rasagiline-arm geen ernstige hypertensie gemeld. In de postmarketingperiode zijn meldingen geweest van verhoogde bloeddruk, waaronder zelden voorkomende ernstige gevallen van hypertensieve crisis gepaard gaande met inname van onbekende hoeveelheden van tyraminerijk voedsel, bij patiënten die rasagiline gebruiken. In de postmarketingperiode is er één melding geweest van verhoogde bloeddruk bij een patiënt die rasagiline gebruikte samen met de vasoconstrictor tetrahydrozoline hydrochloride voor oogheelkundig gebruik.

Stoornissen in de impulsbeheersing

In de placebogecontroleerde studie als monotherapie werd één geval van hyperseksualiteit gemeld. De volgende werden tijdens de postmarketingblootstelling gemeld, met onbekende frequentie: dwanghandelingen, compulsief winkelen, dermatillomanie, dopaminedisregulatiesyndroom, stoornissen in de impulsbeheersing, impulsief gedrag, kleptomanie, obsessieve gedachten, obsessief-compulsieve stoornis, stereotypie, gokken, pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit,

psychoseksuele stoornis, seksueel onaanvaardbaar gedrag. De helft van de gemelde ICD-gevallen werd als ernstig beschouwd. Slechts enkele gevallen van de gemelde gevallen waren niet hersteld ten tijde van de melding.

Overmatige slaperigheid overdag (EDS, excessive daytime sleepiness) en episoden van plotseling in slaap vallen (SOS, sudden sleep onset)

Bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandeling, kan overmatige slaperigheid overdag (hypersomnie, lethargie, sedatie, slaapaanvallen, somnolentie, plotseling in slaap vallen) optreden. Een overeenkomstig patroon van stoornissen wat betreft overmatige slaperigheid overdag met rasagiline zijn postmarketing gemeld.

Er zijn gevallen gemeld van patiënten die met rasagiline en andere dopaminerge geneesmiddelen werden behandeld en die tijdens de dagelijkse activiteiten in slaap vielen. Hoewel veel van deze patiënten slaperigheid meldden tijdens gebruik van rasagiline met andere dopaminerge geneesmiddelen, waren er ook sommigen die zeiden geen waarschuwingssignalen (zoals overmatige sufheid) te krijgen en geloofden dat ze vlak vóór het voorval alert waren. Enkele van deze voorvallen werden langer dan 1 jaar na de start van de behandeling gemeld.

Hallucinaties

De ziekte van Parkinson gaat gepaard met symptomen van hallucinaties en verwardheid. In postmarketingonderzoek worden deze symptomen ook waargenomen bij Parkinson-patiënten die behandeld worden met rasagiline.

Serotoninesyndroom

In klinisch onderzoek met rasagiline was gelijktijdig gebruik van fluoxetine of fluvoxamine met rasagiline niet toegestaan, maar de volgende antidepressiva en doses waren wel toegestaan in de rasagiline-onderzoeken: amitriptyline \leq 50 mg/dag, trazodon \leq 100 mg/dag, citalopram \leq 20 mg/dag, sertraline \leq 100 mg/dag en paroxetine \leq 30 mg/dag (zie rubriek 4.5).

In de postmarketingperiode zijn gevallen gemeld van mogelijk levensbedreigend serotoninesyndroom met agitatie, verwardheid, rigiditeit, pyrexie en myoclonus bij patiënten die behandeld werden met antidepressiva, meperidine, tramadol, methadon of propoxyfeen in combinatie met rasagiline.

Kwaadaardig melanoom

De incidentie van huidmelanoom in placebogecontroleerde klinische studies was 2/380 (0,5%) in de groep met rasagiline 1 mg als aanvulling op levodopatherapie vs. een incidentie van 1/388 (0,3%) in de placebogroep. Tijdens de postmarketingperiode werden extra gevallen van kwaadaardige melanomen gemeld. Deze meldingen werden in alle gevallen als ernstig beschouwd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Symptomen die optraden na een overdosering van rasagiline in doses van 3 mg tot 100 mg waren o.a. hypomanie, hypertensieve crisis en serotoninesyndroom.

Een overdosering kan geassocieerd worden met een significante remming van zowel MAO-A als MAO-B. In een mono-dosisstudie kregen gezonde vrijwilligers 20 mg/dag en in een tiendaagse studie kregen gezonde vrijwilligers 10 mg/dag. Bijwerkingen waren licht tot matig van aard en niet gerelateerd aan de behandeling met rasagiline. In een dosisescalatiestudie met patiënten onder chronische therapie met levodopa, die behandeld werden met 10 mg rasagiline per dag, werden

cardiovasculaire bijwerkingen (inclusief hypertensie en orthostatische hypotensie) gemeld, die verdwenen na het staken van de behandeling. Deze symptomen kunnen lijken op die welke werden waargenomen met niet-selectieve MAO-remmers.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum. In geval van overdosering dienen patiënten te worden gecontroleerd en moet adequate symptomatische en ondersteunende therapie worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiparkinsonmiddelen, Monoamineoxidase-B-remmers

ATC-code: N04BD02

Werkingsmechanisme:

Rasagiline bleek een potente, irreversibele selectieve MAO-B-remmer te zijn, die een toename van de extracellulaire dopamineconcentraties in het striatum kan veroorzaken. De verhoogde dopamineconcentratie en de daarop volgende verhoogde dopaminerge activiteit zorgen waarschijnlijk voor de gunstige effecten van rasagiline, die werden waargenomen in modellen voor dopaminerge motordysfunctie.

1-Aminoindan is een belangrijke actieve metabooliet en is geen MAO-B remmer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid:

De doeltreffendheid van rasagiline werd vastgesteld in drie onderzoeken: als monotherapie-behandeling in studie I en als aanvullende therapie bij levodopa in de studies II en III.

Monotherapie

In studie I werden 404 patiënten gerandomiseerd aangewezen om behandeld te worden met placebo (138 patiënten), rasagiline 1 mg/dag (134 patiënten) of rasagiline 2 mg/dag (132 patiënten) en werden behandeld gedurende 26 weken; er was geen actieve vergelijkings-element.

In dit onderzoek was het primaire meetpunt voor doeltreffendheid de verandering ten opzichte van baseline voor de totale score van de “Unified Parkinson’s Disease Rating Scale” (UPDRS, deel I-III). Het verschil tussen de gemiddelde verandering vanaf baseline tot week 26/studiebeëindiging (LOCF, Last Observation Carried Forward) was statistisch significant (UPDRS, deel I-III: voor rasagiline 1 mg in vergelijking met placebo -4,2, 95 % BI [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$; voor rasagiline 2 mg in vergelijking met placebo - 3,6, 95 % BI [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$), UPDRS Motor, deel II: voor rasagiline 1 mg in vergelijking met placebo -2,7, 95 % BI [-3,87, -1,55], $p < 0,0001$; voor rasagiline 2 mg in vergelijking met placebo - 1,68, 95 % BI [-2,85, -0,51], $p=0.0050$). Het effect was duidelijk, maar de grootte van het effect was matig bij deze patiëntenpopulatie met een lichte graad van de ziekte. Er was een significant en gunstig effect op de levenskwaliteit (zoals gemeten met de PD-QUALIF schaal).

Aanvullende therapie

In studie II werden patiënten gerandomiseerd aangewezen om behandeld te worden met placebo (229 patiënten) of rasagiline 1 mg/dag (231 patiënten) of de catechol-O-methyltransferase (COMT) -remmer entacapon 200 mg in combinatie met geplande doseringen levodopa (LD)/decarboxylaseremmer (227 patiënten), en behandeld gedurende 18 weken. In studie III werden patiënten gerandomiseerd aangewezen om behandeld te worden met placebo (159 patiënten), rasagiline 0,5 mg/dag (164 patiënten) of rasagiline 1 mg/dag (149 patiënten), en behandeld gedurende 26 weken.

In beide studies was het primaire meetpunt voor doeltreffendheid de verandering vanaf baseline tot de behandelingsperiode van het gemiddelde aantal uren dat gedurende de dag werd doorgebracht in de “OFF”-fase (bepaald met behulp van “24-uurs” dagboeken voor thuis, die gedurende 3 dagen

voorafgaand aan ieder controlebezoek werden ingevuld).

In studie II was het gemiddelde verschil in het aantal uren dat werd doorgebracht in de “OFF”-fase in vergelijking met placebo -0,78 uur, 95 % BI [-1,18, -0,39], $p = 0,0001$. De gemiddelde totale dagelijkse vermindering van de “OFF”-tijd was voor de entacapongroep (-0,80 uur, 95 % BI [-1,20, -0,41], $p < 0,0001$) gelijkaardig aan die voor de rasagiline 1mg-groep. In studie III was het gemiddelde verschil in vergelijking met placebo -0,94 uur, 95 % BI [-1,36, -0,51], $p < 0,0001$. Er was ook een statistisch significante verbetering ten opzichte van placebo in de rasagiline 0,5mg-groep, doch deze verbetering was minder groot. De robuustheid van de resultaten voor het primaire werkzaamheidseindpunt werd bevestigd in een serie additionele statistische modellen en werd aangetoond in drie cohorten (ITT, per protocol en patiënten die de hele studie afmaakten).

De secundaire metingen voor doeltreffendheid omvatten globale beoordelingen van verbetering door de onderzoeker, Activities of Daily Living (ADL) subschaalscores tijdens de “OFF”-periode en UPDRS motorscores tijdens de “ON”-periode. Rasagiline zorgde voor een statistisch significante verbetering in vergelijking met placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Rasagiline wordt snel geabsorbeerd en bereikt een piekplasmaconcentratie (C_{max}) na ongeveer 0,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van een enkelvoudige dosis rasagiline bedraagt ongeveer 36 %.

Voedsel heeft geen invloed op de T_{max} van rasagiline, hoewel de C_{max} en blootstelling (AUC) worden verminderd met respectievelijk ongeveer 60 % en 20 % indien het geneesmiddel wordt ingenomen met een vetrijke maaltijd. Aangezien de AUC niet substantieel wordt beïnvloed, kan rasagiline zowel met als zonder voedsel worden toegediend.

Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume na een enkelvoudige intraveneuze dosis rasagiline is 243 l. De plasma-eiwitbinding na een enkelvoudige orale dosis ^{14}C -gelabeld rasagiline is ongeveer 60 tot 70 %.

Biotransformatie

Rasagiline ondergaat een bijna volledige biotransformatie in de lever voorafgaand aan de uitscheiding. Het metabolisme van rasagiline verloopt via twee belangrijke routes: N-dealkylering en/of hydroxylatie leidend tot: 1-Aminoindan, 3-hydroxy-N-propargyl-1 aminoindan en 3-hydroxy-1-aminoindan. *In-vitro*-experimenten wijzen uit dat beide routes voor het rasagilinemetabolisme afhankelijk zijn van het cytochroom P450-systeem, met CYP1A2 als het belangrijkste iso-enzym dat betrokken is bij het metabolisme van rasagiline. Conjugatie van rasagiline en zijn metabolieten bleek eveneens een belangrijke eliminatieroute te zijn, leidend tot de vorming van glucuroniden. *Ex vivo* en *in vitro* experimenten tonen aan dat rasagiline geen remmer noch inductor is van belangrijke CYP450-enzymen (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Na orale toediening van ^{14}C -gemerkt rasagiline verliep de eliminatie in de eerste plaats via de urine (62,6 %) en in de tweede plaats via de feces (21,8 %), waarbij in totaal 84,4 % van de dosis werd teruggevonden na een periode van 38 dagen. Minder dan 1 % rasagiline wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van rasagiline is lineair met de dosis bij doseringen tussen 0,5 en 2 mg bij patiënten met de ziekte van Parkinson. De terminale halfwaardetijd is 0,6-2 uur.

Leverinsufficiëntie

Bij personen met een lichte leverinsufficiëntie waren de AUC en C_{max} verhoogd met respectievelijk 80 % en 38 %. Bij personen met een matige leverinsufficiëntie waren de AUC en C_{max} verhoogd met respectievelijk 568 % en 83 % (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetische eigenschappen van rasagiline bij personen met lichte (CL_{cr} 50-80 ml/min) en matige (CL_{cr} 30-49 ml/min) nierinsufficiëntie waren vergelijkbaar met die bij gezonde personen.

Ouderen

Leeftijd heeft weinig invloed op de farmacokinetiek van rasagiline bij ouderen (> 65 jaar) (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel, reproductie en ontwikkeling.

Rasagiline vertoonde geen genotoxisch potentieel *in vivo*, noch in verschillende *in-vitro* systemen met bacteriën of hepatocyten. In de aanwezigheid van metabolische activiteit veroorzaakte rasagiline een toename van chromosomale afwijkingen bij concentraties met buitensporige cytotoxiciteit welke onbereikbaar zijn bij de klinische gebruiksvoorwaarden.

Rasagiline was niet carcinogeen bij ratten bij een systemische blootstelling van 84-339 maal de te verwachten plasmaspiegels bij de mens aan 1 mg/dag. Bij muizen werden toegenomen incidenties van gecombineerd broncheolair/alveolair adenoom en/of carcinoom waargenomen bij systemische blootstellingen van 144-213 maal de te verwachten plasmaspiegels bij de mens aan 1 mg/dag

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Natriumzetmeelglycolaat type A
Povidon K 30
Fosforzuur
Stearinezuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisters: oPA-Al-PVC-Al blisterverpakkingen van 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140, 168 of 180 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE489262

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/02/2016.
Datum van laatste verlenging: 16/06/2020

10. DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2020
Datum van herziening van de tekst: 01/2020