

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasagiline Krka 1 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg rasagiline (als hemitartraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Tabletten zijn wit tot bijna wit, rond, licht biconvex, 7 mm diameter, met afgeronde kanten, donkere vlekken kunnen zichtbaar zijn.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rasagiline Krka is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van de idiopathische vorm van de ziekte van Parkinson (PD), 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 van rasagiline is 1 mg (één tablet Rasagiline Krka) eenmaal per dag met of zonder voedsel.

Ouderen

Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Het gebruik van rasagiline bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3). Het gebruik van rasagiline bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie dient voorkomen te worden. Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met rasagiline wordt gestart bij patiënten met milde leverinsufficiëntie. Indien bij patiënten met een mild verminderde leverfunctie een verergering optreedt van mild naar matig, dient het gebruik van rasagiline te worden gestaakt (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Geen speciale voorzorgsmaatregelen zijn nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Pediatrische populatie

Gebruik van Rasagiline Krka wordt niet aangeraden bij kinderen en adolescenten, aangezien er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en doeltreffendheid.

PI_Text003109 2	- Updated:	Page 2 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Rasagiline Krka kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.

Gelijktijdige behandeling met andere monoamine oxidase (MAO) remmers (inclusief geneesmiddelen en natuurproducten die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn, zoals Sint-Janskruid) of pethidine (zie rubriek 4.5). Indien de behandeling met rasagiline gestaakt wordt, dienen minimaal 14 dagen te verstrijken alvorens gestart kan worden met een behandeling met MAO remmers of pethidine.

Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdig gebruik van rasagiline met andere geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van rasagiline en fluoxetine of fluvoxamine moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Een periode van minimaal 5 weken dient in acht te worden genomen tussen het staken van de behandeling met fluoxetine en de start van de behandeling met rasagiline. Er dienen minimaal 14 dagen te zijn verstreken tussen het stoppen van de behandeling met rasagiline en de start van de 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 verhoogt, kunnen de bijwerkingen van levodopa toenemen en kan reeds bestaande dyskinesie verergeren. Verlaging van de dosis levodopa kan deze bijwerking verminderen.

Er zijn meldingen geweest van hypotensieve effecten wanneer rasagiline gelijktijdig met levodopa wordt ingenomen. Patiënten met de ziekte van Parkinson zijn bijzonder kwetsbaar voor de bijwerkingen van hypotensie als gevolg van bestaande loopproblemen.

Dopaminerge effecten

Overmatige slaperigheid overdag (EDS) en episodes van plotseling inslapen (SOS)

Rasagiline kan overdag slaperigheid, slaperigheid en soms ook met name bij andere dopaminerge geneesmiddelen veroorzaken - in slaap vallen tijdens dagelijkse activiteiten. Patiënten moeten hiervan op de hoogte worden gebracht en worden geadviseerd voorzichtig te zijn tijdens het rijden of het bedienen van machines tijdens de behandeling met rasagiline. Patiënten die slaperigheid en / of een plotselinge slaap hebben gehad, moeten afzien van autorijden of machines bedienen (zie rubriek 4.7).

Impulscontrolestoornissen (ICD's)

ICD's kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge producten. Overeenkomstige meldingen van stoornissen in de impulsbeheersing met

PI_Text003109 2	- Updated:	Page 3 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

rasagiline zijn ook postmarketing ontvangen. Patiënten en verzorgers dienen geattendeerd te worden op de gedragssymptomen met betrekking tot stoornissen in de impulsbeheersing die werden waargenomen bij patiënten die behandeld werden met rasagiline, waaronder dwangneuroses, obsessieve gedachten, pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, impulsief gedrag en compulsief geld uitgeven of koopgedrag.

Melanomen

Een retrospectieve cohortstudie duidde op een mogelijk verhoogd risico op melanoom bij het gebruik van rasagiline, met name bij patiënten met langere blootstelling aan rasagiline en/of met de hogere cumulatieve dosis van rasagiline. Elke verdachte huidlesie dient door een specialist bekeken te worden. Daarom moeten patiënten worden geadviseerd om medisch advies in te winnen als een nieuwe of veranderende huidlaesie wordt vastgesteld.

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met rasagiline wordt gestart bij patiënten met milde leverinsufficiëntie. Het gebruik van rasagiline bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie dient voorkomen te worden. Indien bij patiënten de leverfunctie verslechtert van milde tot matige leverinsufficiëntie, dient rasagiline te worden gestaakt. (zie rubriek 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

MAO-inhibitoren

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

Pethidine

Er zijn 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 gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Sympathomimetica

Er zijn meldingen geweest van geneesmiddelinteracties bij gebruik van MAO remmers in combinatie met sympathicomimetische geneesmiddelen. Daarom wordt, gezien de MAO remmende activiteit van rasagiline, gelijktijdige toediening van rasagiline en sympathicomimetica zoals deze welke aanwezig zijn in nasale en orale decongestiva, of geneesmiddelen tegen verkoudheid, die efedrine of pseudo-efedrine bevatten, niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Dextromethorfan

Er zijn meldingen geweest van geneesmiddelinteracties bij gelijktijdig gebruik van dextromethorfan en niet-selectieve MAO remmers. Daarom wordt, gezien de MAO remmende activiteit van rasagiline, gelijktijdige toediening van rasagiline en dextromethorfan niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

SNRI / SSRI / tri- en tetracyclische antidepressiva

PI_Text003109 2	- Updated:	Page 4 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Gelijktijdig gebruik van rasagiline en fluoxetine of fluvoxamine dient vermeden te worden (zie rubriek 4.4).

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

Ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva, tetracyclische antidepressiva en MAO remmers. Daarom dienen, gezien de MAO remmende activiteit van rasagiline, antidepressiva met voorzichtigheid te worden toegediend. Middelen die de CYP1A2-activiteit beïnvloeden

Cytochroom P450 1A2 (CYP1A2) is het voornaamste enzym dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van rasagiline, zo is gebleken uit *in vitro* metabolisme onderzoek.

CYP1A2-remmers

Gelijktijdige toediening van rasagiline en ciprofloxacin (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. Dit betekent dat potente CYP1A2 remmers de rasagiline plasma spiegels kunnen veranderen en met voorzichtigheid dienen te worden toegediend.

CYP1A2-inductoren

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

Andere cytochroom P450 isoenzymen

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

Levodopa en andere geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson

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

Gelijktijdige toediening van rasagiline en entacapone verhoogde de orale rasagiline klaring met 28%.

Tyramine/rasagiline interactie:

De resultaten van vijf onderzoeken met tyramine "challenge" (in vrijwilligers en patiënten met de ziekte van Parkinson), evenals 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 tyramine beperkingen), en het feit dat er geen meldingen waren van een tyramine/rasagiline interactie tijdens klinische studies die werden uitgevoerd zonder tyramine beperkingen, geven aan dat rasagiline veilig kan worden gebruikt zonder beperking van tyramine in de voeding.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

PI_Text003109 2	- Updated:	Page 5 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Niet-klinische data geeft aan dat rasagiline de prolactine secretie remt, waardoor de lactatie geremd kan worden. Het is niet bekend of rasagiline wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Voorzichtigheid is geboden indien rasagiline wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen menselijke gegevens beschikbaar over het effect van rasagiline op de vruchtbaarheid. Niet-klinische gegevens wijzen 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 last hebben van slaperigheid / plotselinge slaaperioden, kan rasagiline de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen aanzienlijk beïnvloeden. Patiënten dienen voorzichtig te zijn met het bedienen van gevaarlijke machines, inclusief motorvoertuigen, totdat ze er redelijk zeker van zijn dat Rasagiline Krka geen nadelige invloed heeft.

Patiënten die worden behandeld met rasagiline en die zich presenteren met slaperigheid en / of plotselinge slaaperioden, moeten worden geïnformeerd dat zij moeten stoppen met autorijden of deelnemen aan activiteiten waarbij verminderde alertheid zichzelf of anderen in gevaar kan brengen voor ernstig letsel of de dood (bijvoorbeeld het bedienen van machines) totdat zij voldoende ervaring met rasagiline en andere dopaminerge medicijnen hebben opgedaan om na te gaan of het hun mentale en / of motorische prestaties al dan niet negatief beïnvloedt.

Als verhoogde slaperigheid of nieuwe periodes van in slaap vallen tijdens activiteiten van het dagelijks leven (bijvoorbeeld televisie kijken, passagier in een auto, enz.) op elk moment tijdens de behandeling worden ervaren, mogen de patiënten niet autorijden of deelnemen aan mogelijk gevaarlijke activiteiten.

Patiënten dienen tijdens de behandeling niet te rijden, machines te bedienen of op grote hoogte te werken als zij eerder slaperig zijn geweest en / of in slaap zijn gevallen zonder waarschuwing voorafgaand aan het gebruik van rasagiline.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor mogelijke additieve effecten van kalmerende geneesmiddelen, alcohol of andere depressieve stoffen van het centraal zenuwstelsel (bijv. Benzodiazepines, antipsychotica, antidepressiva) in combinatie met rasagiline, of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de plasmaspiegels van rasagiline verhogen (bijv. Ciprofloxacin) (zie paragraaf 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken bij patiënten met de ziekte van Parkinson waren de meest gemelde bijwerkingen: hoofdpijn, depressie, duizeligheid en griep (influenza en rhinitis) bij monotherapie;

PI_Text003109 2	- Updated:	Page 6 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

dyskinesie, orthostatische hypotensie, vallen, buikpijn, misselijkheid en braken, en droge mond in aanvulling op levodopatherapie; musculoskeletale pijn, als rug- en nekpijn en artralgie in beide regimes. Deze bijwerkingen waren niet geassocieerd met een verhoogde mate van stopzetting van het gebruik van het geneesmiddel.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn hieronder opgesomd in de tabellen 1 en 2 volgens de systeemorgaanklasse en frequentie met behulp van de volgende conventies: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeemorgaanklasse	<i>Ze</i> er vaak	<i>Va</i> ak	<i>Soms</i>	<i>Niet bekend</i>
Infecties en parasitaire aandoeningen		Influenza		
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Huidcarcinoom		
Bloed- en lymfestelstelaandoeningen		Leucopenie		
Immuunsysteemaandoeningen		Allergie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		Depressie, hallucinaties *		Impulscontrolestoornissen*
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		cerebrovasculair accident	serotonine syndroom*, Overmatige dag slaperigheid (EDS) en plotselinge slaap begin (SOS) afleveringen *
Oogaandoeningen		Conjunctivitis		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Hartaandoeningen		Angina pectoris	Myocardiaal infarct	
Bloedvataandoeningen				Hypertensie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen		Rhinitis		
Maagdarmstelselaandoeningen		Flatulentie		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Dermatitis	vesiculobulleuze uitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		pijn aan het skeletspierstelsel nekpijn, Artritis		
Nier- en urinewegaandoeningen		Aandrang tot urineren		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts, Malaise		

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

* Zie de sectie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aanvullende therapie

De getabelleerde lijst hieronder bevat bijwerkingen die met een hogere incidentie werden gemeld in placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten die 1 mg / dag rasagiline kregen.

Systeemorgaanklasse	<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Niet bekend</i>
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd			Huid carcinoom*	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		verminderde eetlust		
Psychische stoornissen		Hallucinaties*, Abnormale dromen	Verwarring	Impulscontrolestoornis
Zenuwstelselaandoeningen	Dyskinesie	dystonie, Carpaal tunnel syndroom, Evenwichtsstoornis	Cerebrovasculair accident	Serotoninesyndroom*, Overmatige dag slaperigheid (EDS) en plotselinge slaap begin (SOS) afleveringen *
Hartaandoeningen			Angina pectoris	
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie*		Hypertensie*
Gastrointestinal disorders		Buikpijn, Constipatie, Misselijkheid en braken, Droge mond		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie, Nekpijn		
Onderzoeken		Gewichtsverlies		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen		

* Zie de sectie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Orthostatische hypotensie

In geblindeerde placebogecontroleerde onderzoeken werd ernstige orthostatische hypotensie gemeld bij één persoon (0,3%) in de rasagiline-arm (aanvullende onderzoeken), geen in de placebo-arm. Gegevens uit klinisch onderzoek suggereren verder dat orthostatische hypotensie het vaakst voorkomt in de eerste twee maanden van de behandeling met rasagiline en na verloop van tijd afneemt.

Hypertensie

Rasagiline remt selectief MAO-B en is niet geassocieerd met verhoogde tyramine-gevoeligheid bij de

PI_Text003109 2	- Updated:	Page 8 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

aangegeven dosis (1 mg / dag). In geblindeerde placebogecontroleerde onderzoeken (monotherapie en adjunct) werd ernstige hypertensie niet gemeld bij proefpersonen in de rasagiline-arm. In de post-marketing periode zijn gevallen van verhoogde bloeddruk gemeld, waaronder zeldzame ernstige gevallen van hypertensieve crisis geassocieerd met de inname van onbekende hoeveelheden tyraminerijk voedsel bij patiënten die rasagiline gebruikten. In de post-marketing periode was er één geval van verhoogde bloeddruk bij een patiënt met behulp van de oftalmische vasoconstrictor tetrahydrozoline hydrochloride tijdens het gebruik van rasagiline.

Impulscontrolestoornissen

Eén geval van hyperseksualiteit werd gemeld in een placebogecontroleerd onderzoek met monotherapie. De volgende meldingen zijn gemeld tijdens post-marketing blootstelling met onbekende frequentie: dwanghandelingen, dwangmatig winkelen, dermatillomanie, dopamine-disregulatiesyndroom, impulsstoornis, impulsief gedrag, kleptomanie, diefstal, obsessieve gedachten, obsessief-compulsieve stoornis, stereotypie, gokken, pathologisch gokken verhoogd libido, hyperseksualiteit, psychoseksuele stoornis, seksueel ongepast gedrag. De helft van de gemelde ICD-gevallen werd als ernstig beoordeeld. Slechts enkele gevallen van gemelde gevallen waren niet hersteld op het moment dat ze werden gemeld.

Overmatige slaperigheid overdag (EDS) en episodes van plotseling inslapen (SOS)

Overmatige dagelijkse slaperigheid (hypersomnie, lethargie, sedatie, slaapaanvallen, slaperigheid, plotseling inslapen) kan voorkomen bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten en / of andere dopaminerge behandelingen. Een vergelijkbaar patroon van overmatige dagelijkse slaperigheid is gemeld na het in de handel brengen met rasagiline. Gevallen van patiënten, behandeld met rasagiline en andere dopaminerge geneesmiddelen, in slaap vallen tijdens activiteiten in het dagelijks leven zijn gemeld. Hoewel veel van deze patiënten slaperigheid rapporteerden terwijl ze op rasagiline met andere dopaminerge geneesmiddelen zaten, merkten sommigen dat ze geen waarschuwingssignalen hadden, zoals overmatige slaperigheid, en geloofden dat ze onmiddellijk voorafgaand aan het evenement alert waren. Sommige van deze gebeurtenissen zijn meer dan 1 jaar na het begin van de behandeling gemeld.

Hallucinaties

De ziekte van Parkinson wordt in verband gebracht met de symptomen hallucinaties en verwardheid. In postmarketing onderzoek worden deze symptomen ook waargenomen bij Parkinson patiënten die behandeld worden met rasagiline.

Serotoninesyndroom

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

In de periode na het in de handel brengen zijn gevallen gemeld van potentieel levensbedreigend serotoninesyndroom geassocieerd met agitatie, verwardheid, rigiditeit, pyrexie en myoclonus bij patiënten die gelijktijdig met rasagiline werden behandeld met antidepressiva, meperidine, tramadol, methadon of propoxyfeen. *Maligne melanoom*

Incidentie van huidmelanoom in placebogecontroleerde klinische onderzoeken was 2/380 (0,5%) in rasagiline 1 mg als grenzend aan de levodopa-therapiegroep versus 1/388 (0,3%) incidentie in de placebogroep. Bijkomende gevallen van maligne melanoom werden gemeld tijdens de post-marketing periode. Deze gevallen werden in alle rapporten als ernstig beschouwd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

PI_Text003109 2	- Updated:	Page 9 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Symptomen die optraden na overdosering van Rasagiline Krka in doseringen van 3 mg tot 100 mg waren o.a., hypomanie, hypertensieve crisis en serotoninesyndroom.

Een overdosering kan een significante remming van zowel MAO-A als MAO-B veroorzaken. In een mono-dosis studie kregen gezonde vrijwilligers een dosering van 20 mg/dag en in een tiendaagse studie kregen gezonde vrijwilligers een dosering van 10 mg/dag. Bijwerkingen waren mild tot matig van aard en niet gerelateerd aan de behandeling met rasagiline. In een dosis escalatie studie met patiënten die chronisch behandeld werden met levodopa en aanvullend werden behandeld met 10 mg/dag rasagiline, werden cardiovasculaire bijwerkingen (inclusief hypertensie en orthostatische hypotensie) gemeld, welke verdwenen na staken van de behandeling. Deze symptomen kunnen lijken op de symptomen die zijn gezien met niet-selectieve MAO remmers.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend. 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: Anti-Parkinson-middelen, Monoamine oxidase-B remmers, ATC-code: N04BD02

Werkingsmechanisme

Rasagiline is gebleken een potente, irreversibele selectieve MAO-B remmer te zijn, welke een toename van het extracellulaire dopamine concentraties in het striatum kan veroorzaken. De verhoogde dopamine concentratie en de daarop volgende verhoogde dopaminerge activiteit zorgen waarschijnlijk voor de gunstige effecten van rasagiline die zijn waargenomen in modellen voor dopaminerge motor dysfunctie.

l-Aminoindan, is een belangrijke actieve metaboliet, en het is geen MAO-B remmer.

Klinische studies

PI_Text003109 2	- Updated:	Page 10 of 14
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

De doeltreffendheid van rasagiline is 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 vergelijking.

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% CI [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$; voor rasagiline 2 mg in vergelijking met placebo -3,6, 95% CI [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$), UPDRS motor, deel II: voor rasagiline 1 mg in vergelijking met placebo -2,7, 95% CI [-3,87, -1,55], $p < 0,0001$; voor rasagiline 2 mg in vergelijking met placebo -1,68, 95% CI [-2,85, -0,51], $p = 0,0050$). Het effect was duidelijk, maar de effectgrootte was matig voor de patiënten groep met milde ziekte. Er was een significant en gunstig effect op de levenskwaliteit (gemeten met de PD-QUALIF schaal).

Aanvullende therapie:

In studie II werden patiënten gerandomiseerd aangewezen om behandeld te worden met placebo (229 patiënten), rasagiline 1 mg/dag (231 patiënten) of de catechol-O-methyl transferase (COMT) remmer entacapone 200 mg in combinatie met geplande doseringen levodopa (LD)/decarboxylase remmer (227 patiënten) en werden 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 ten opzichte van de baseline voor de behandelperiode als 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 controle bezoek 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% CI [-1,18, -0,39], $p = 0,0001$. De gemiddelde totale dagelijkse vermindering in tijd in de “OFF”-fase was vergelijkbaar voor de entacapone groep (-0,80 uur, 95% CI [-1,20, -0,41], $p < 0,0001$) en de rasagiline 1 mg groep. In studie III was het gemiddelde verschil in vergelijking met placebo -0,94 uur, 95% CI [-1,36, -0,51], $p < 0,0001$. Er was ook een statistisch significante verbetering ten opzichte van placebo in de rasagiline 0,5 mg groep, echter deze verbetering was minder groot. De robuustheid van de resultaten voor het primaire eindpunt 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 beoordeling van verbetering door de onderzoeker, Activities of Daily Living (ADL) subschaal scores tijdens de “OFF” periode en UPDRS motor scores tijdens de “ON” periode. Rasagiline zorgde voor een statistisch significante verbetering in vergelijking met placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Rasagiline wordt snel geabsorbeerd, de piek plasma concentratie (C_{max}) wordt na ongeveer 0,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van een enkelvoudige rasagiline dosering is 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 product wordt

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

ingenomen bij een maaltijd met veel vet. Omdat de AUC niet substantieel wordt beïnvloed, kan rasagiline zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

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

Biotransformatie

Rasagiline wordt bijna volledig gemetaboliseerd in de lever voorafgaand aan uitscheiding. Het metabolisme van rasagiline verloopt via twee belangrijke routes: N-dealkylering en/of hydroxylatie met de vorming van: 1-Aminoindan, 3-hydroxy-N-propargyl-1 aminoindan en 3-hydroxy-1-aminoindan. *In vitro* experimenten wijzen uit dat beide routes voor rasagiline metabolisme 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 eliminatie route, waarbij glucuronides werden gevormd.

Ex vivo en in vitro experimenten tonen aan dat rasagiline noch remmer noch inductor van belangrijke CYP450-enzymen is (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

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

Lineariteit/niet-lineariteit

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

Leverinsufficiëntie

Bij personen met licht verminderde leverfunctie, waren de AUC en C_{max} verhoogd met respectievelijk 80% en 38%. Bij personen met matig verminderde leverfunctie, 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 milde (CL_{cr} 50-80 ml/min) en matig (CL_{cr} 30-49 ml/min) verminderde nierfunctie waren vergelijkbaar met die in 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 standaard onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeniciteit, reproductie en ontwikkeling.

Rasagiline vertoonde geen genotoxische potentie *in vivo*, noch in verschillende *in vitro* systemen met bacteriën of hepatocyten. In de aanwezigheid van metabolische activiteit veroorzaakte rasagiline een

PI_Text003109 2	- Updated:	Page 12 of 14
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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, 84-339 maal de te verwachten plasmaspiegels bij de mens bij 1 mg/dag. Bij muizen werden hogere incidenties van gecombineerd broncheolair/alveolair adenomen en/of carcinomen gevonden bij een systemische blootstelling, 144-213 maal de te verwachten plasmaspiegels bij de mens bij 1 mg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)
Gepregelatineerd maïszetmeel (type 1500)
Colloïdaal watervrij silica (E551)
Talk (E553b)
Stearinezuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium (OPA/Alu/PVC)/Aluminium blisterverpakking: 14, 15, 28, 30 en 112 tabletten, in een doos.
Aluminium (OPA/Alu/PVC)/Aluminium geperforeerde unit-dose blisterverpakkingen: 14 x 1, 15 x 1, 28 x 1, 30 x 1 en 112 x 1 tablets, in een doos.
Aluminium (OPA/Alu/PVC)/Aluminium geperforeerde unit-dose blisterverpakkingen, "calendar packs": 14 x 1, 15 x 1, 28 x 1, 30 x 1 en 112 x 1 tablets, in een doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.
Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

PI_Text003109 2	- Updated:	Page 13 of 14
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rasagiline
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE483324

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunningverlening: 05/10/2015

Datum van laatste verlenging: 11/09/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 12/2023