

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasagiline BioOrganics 1 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg rasagiline (als rasagiline tartraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte, langwerpige (ongeveer 11.5 mm x 6 mm), biconvexe tabletten, met de inscriptie 'R9SE' aan de ene kant en '1' aan de andere kant.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Rasagiline BioOrganics is geïndiceerd voor gebruik 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 (één tablet Rasagiline BioOrganics) eenmaal per dag, in te nemen met of zonder levodopa.

##### *Ouderen*

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

##### *Verminderde leverfunctie*

Rasagiline is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (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 and 5.2).

##### *Verminderde nierfunctie*

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

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Rasagiline BioOrganics bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van Rasagiline BioOrganics bij pediatrische patiënten voor de indicatie van de ziekte van Parkinson., aangezien er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en doeltreffendheid.

## Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Rasagiline BioOrganics kan niet 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 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.

Ernstig verminderde leverfunctie.

### **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 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 moeten 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*

Stoornissen in de impulsbeheersing kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge producten. Overeenkomstige meldingen van stoornissen in de impulsbeheersing met rasagiline zijn ook postmarketing ontvangen. Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op de ontwikkeling van stoornissen in de impulsbeheersing.

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.

### Melanoom

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 huidlaesie 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.

### Verminderde leverfunctie

Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met rasagiline wordt gestart bij patiënten met milde lever insufficiëntie. 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 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 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 gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

### Sympathicomimetica

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).

### Dextromethorphan

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

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

Zie rubriek 4.8 voor gelijktijdig gebruik van rasagiline met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)/ selectieve serotonine-noradrenaline heropnameremmers (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 van invloed zijn op CYP1A2-activiteit

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

##### *CYP1A2-inductors*

Er is een risico dat de plasmaspiegels van rasagiline bij patiënten die roken verlaagd zijn vanwege 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 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 iso-enzymen 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 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 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**

#### 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 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 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 BioOrganics 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. ciprofloxacin) 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.

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Influenza		
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>		Huidcarcinoom		
<b>Bloed- en lymfestelstelaandoeningen</b>		Leukopenie		
<b>Immuunsysteem aandoeningen</b>		Allergie		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			Verminderde eetlust	
<b>Psychische stoornissen</b>		Depressie, hallucinaties*		Stoornissen in de impulsbeheersing*
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn		Cerebrovasculair accident	Serotoninesyndroom*, overmatige slaperigheid overdag (EDS) en episoden van plotseling in slaap vallen (SOS)*
<b>Oogaandoeningen</b>		Conjunctivitis		
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>		Vertigo		
<b>Hartaandoeningen</b>		Angina pectoris	Myocardinfarct	
<b>Bloedvataandoeningen</b>				Hypertensie*
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		Rinitis		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		Flatulentie		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Dermatitis	Vesiculobulleuze uitslag	
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Pijn aan het skeletspierstelsel, nekpijn, Artritis		
Nier- en urine- aandoeningen		Aandring tot urineren		
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen		Koorts, Malaise		
* Zie de rubriek beschrijving van geselecteerde bijwerkingen				

#### *Aanvullende therapie*

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

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Neoplasmata benigne, maligne en niet- gespecificeerd			Huidmelanoom*	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Verminderde eetlust		
Psychische stoornissen		Hallucinaties*, abnormale dromen	Verwardheid	Stoornissen in de impuls- beheersing*
Zenuwstelsel- aandoeningen	Dyskinesie	Dystonie, carpaletunnel- syndroom, evenwichts- aandoeningen	Cerebro- vasculair accident	Serotonine- syndroom*, overmatige slaperigheid overdag (EDS) en episoden van plotseling in slaap vallen (SOS)*
Hart- aandoeningen			Angina pectoris	
Bloedvat- aandoeningen		Orthostatische hypotensie*		Hypertensie*
Maagdarm- stelsel- aandoeningen		Abdominale pijn, constipatie, misselijkheid en braken, droge mond		
Huid- en onderhuid-		Uitslag		

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>aandoeningen</b>				
<b>Skeletspierstelsel - en bindweefsel- aandoeningen*</b>		Artralgie, nekpijn		
<b>Onderzoeken</b>		Gewichtsverlies		
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties</b>		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, kleptomane, 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 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 met rasagiline was gelijktijdig gebruik van fluoxetine of fluvoxamine met rasagiline niet toegestaan, maar de volgende antidepressiva en doses werden 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum, Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Symptomen die optraden na overdosering van rasagiline 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.

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 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  $^{14}C$ -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 geen remmer noch inductor is van belangrijke CYP450-enzymen (zie rubriek 4.5).

### Eliminatie

Na orale toediening van  $^{14}C$ -gemarkt 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/non-lineariteit

De farmacokinetiek van rasagiline is lineair met de dosering bij doseringen tussen 0.5 en 2 mg bij patiënten met de ziekte van Parkinson. De terminale halfwaardetijd is 0.6-2 uur.

### Verminderde leverfunctie

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).

### Verminderde nierfunctie

De farmacokinetische eigenschappen van rasagiline bij personen met milde (CL<sub>cr</sub> 50-80 ml/min) en matig (CL<sub>cr</sub> 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 conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, 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 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  
Wijnsteenzuur  
Maïszetmeel  
Gepregelatiniseerd maïszetmeel  
Talk  
Stearinezuur

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

oPA/Al/PVC/Al blisterverpakking met 7, 10, 28, 30, 100 of 112 tabletten.

PVC/PVDC/Al blisterverpakking met 7, 10, 28, 30, 100 of 112 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering

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

BioOrganics BV  
Microweg 22  
6545CM Nijmegen  
Nederland

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

RVG 117058

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 november 2015

Datum van de laatste verlening van de vergunning: 23 oktober 2020

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 23 april 2021