

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasagiline Sandoz 1 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg rasagiline (als rasagilinetartraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte, ronde, platte, afgekante tabletten (6,5 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rasagiline Sandoz is geïndiceerd voor gebruik 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 rasagiline is 1 mg (één tablet van Rasagiline Sandoz) 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 vermeden te worden. Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met rasagiline wordt gestart bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie. Indien bij patiënten een verergering optreedt van een licht verminderde naar een matig verminderde leverfunctie, dient het gebruik van rasagiline te worden gestaakt (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Verminderde nierfunctie

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

Pediatrische populatie

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Dit middel 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 monoamineoxidaseremmers (MOA-remmers) (waaronder 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 verstrijken 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.

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Rasagiline Sandoz en andere serotonerge middelen zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, en buprenorfine-bevattende geneesmiddelen kan leiden tot

serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

Als een gelijktijdige behandeling met buprenorfine-bevattende geneesmiddelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisverhogingen.

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn een veranderde geestelijke toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

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. Dergelijke meldingen van stoornissen in de impulsbeheersing zijn ook ontvangen over rasagiline sinds het middel in de handel is. Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen geattendeerd te worden op de gedragsymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing die zijn waargenomen bij patiënten onder behandeling 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 lichte leverinsufficiëntie. Het gebruik van rasagiline bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie dient te worden vermeden. Indien bij patiënten de leverfunctie verslechtert van lichte naar matige leverinsufficiëntie, dient rasagiline te worden gestaakt (zie rubriek 5.2).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet. Dat is in wezen “natrium-vrij”.

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. 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 sympathicomimetica. Daarom wordt, gezien de MAO-remmende activiteit van rasagiline, gelijktijdige toediening van rasagiline en sympathicomimetica zoals aanwezig 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

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/tetracyclische antidepressiva en MAO-remmers. Daarom dienen, gezien de MAO-remmende activiteit van rasagiline, antidepressiva met voorzichtigheid te worden toegediend.

Buprenorfine-bevattende geneesmiddelen

Rasagiline dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij gelijktijdige toediening van buprenorfine-bevattende geneesmiddelen aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, groter is (zie rubriek 4.4).

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 theofylline (een substraat van CYP1A2) had bij geen van beide producten invloed op de farmacokinetiek. Dit betekent dat sterke CYP1A2-remmers de rasagilineplasmaspiegels kunnen veranderen en met voorzichtigheid moeten 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 in een concentratie van 1 µg/ml (equivalent aan een niveau van 160 keer de gemiddelde C_{max} ~5,9-8,5 ng/ml bij patiënten met de ziekte van Parkinson na herhaalde toediening 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 therapeutische concentraties van rasagiline een klinisch significante invloed hebben op substraten van deze enzymen (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 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 gegevens 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 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 (bijvoorbeeld 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 (bijvoorbeeld 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 (bijvoorbeeld benzodiazepinen, antipsychotica, antidepressiva) in combinatie met rasagiline of bij het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die de plasmaspiegels van rasagiline (bijvoorbeeld 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.

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire		Influenza		

aandoeningen				
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Huidcarcinoom		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Leukopenie		
Immuunsysteemaandoeningen		Allergie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		Depressie, hallucinaties*		Stoornissen in de impulsbeheersing*
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		Cerebrovasculair accident	Serotonine syndroom*, overmatige slaperigheid overdag (EDS) en episoden van plotseling in slaap vallen (SOS)*
Oogaandoeningen		Conjunctivitis		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Hartaandoeningen		Angina pectoris	Myocardinfarct	
Bloedvataandoeningen				Hypertensie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen		Rinitis		
Maagdarmsstelselaandoeningen		Flatulentie		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Dermatitis	Vesiculobulleuze uitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		Pijn aan het skeletspierstelsel, nekpijn, artritis		
Nier- en urinewegaandoeningen		Aandrang tot urineren		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts, malaise		

*Zie de rubriek beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aanvullende therapie

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

De ziekte van Parkinson gaat gepaard met de symptomen hallucinaties en verwardheid.

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Huidmelanoom*	

Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust		
Psychische stoornissen		Hallucinaties*, Abnormale dromen	Verwardheid	Stoornissen in de impulsbeheersing*
Zenuwstelselaandoeningen	Dyskinesie	Dystonie, carpaletunnel syndroom, evenwichtsstoornissen	Cerebrovasculair accident	Serotonine syndroom*. Overmatige slaperigheid overdag (EDS) en episoden van plotseling in slaap vallen (SOS)*
Hartaandoeningen			Angina pectoris	
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie*		Hypertensie*
Maagdarmstelselaandoeningen		Abdominale pijn, constipatie, misselijkheid en braken, droge mond		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag		
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		Artralgie, nekpijn		
Onderzoeken		Gewichtsverlies		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen		
*Zie de rubriek beschrijving van geselecteerde bijwerkingen				

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Orthostatische hypotensie

In geblindeerde placebocontroleerde 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 placebocontroleerde 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Een overdosering kan gepaard gaan met een significante remming van zowel MAO-A als MAO-B. In een mono-dosisstudie 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 licht tot matig van aard en waren niet gerelateerd aan de behandeling met rasagiline. In een dosisescalatiestudie met patiënten die chronisch behandeld werden met levodopa en aanvullend werden behandeld met 10 mg/dag rasagiline, werden cardiovasculaire bijwerkingen gemeld (waaronder hypertensie en orthostatische hypotensie), die 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. In geval van overdosering dienen patiënten te worden gemonitord en moet adequate symptomatische en ondersteunende therapie worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Parkinsonmiddelen, MAO-remmers type B, ATC-code: N04BD02.

Werkingsmechanisme

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van rasagiline is vastgesteld in drie onderzoeken: als monotherapie in studie I en als aanvullende therapie bij levodopa in studies II en III.

Monotherapie

In studie I werden 404 patiënten gerandomiseerd in een placebogroep (138 patiënten), een groep die 1 mg/dag rasagiline kreeg (134 patiënten) en een groep die 2 mg/dag rasagiline kreeg (132 patiënten). Ze werden behandeld gedurende 26 weken. Er was geen actief vergelijkingsmiddel.

In dit onderzoek was het primaire criterium voor werkzaamheid de verandering ten opzichte van baseline van de totale score van de "Unified Parkinson's Disease Rating Scale" (UPDRS, deel I-III). Het verschil in 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 effectgrootte was matig voor de patiëntengroep met lichte ziekte. Er was een significant en gunstig effect op de kwaliteit van leven (gemeten met de PD-QUALIF schaal).

Aanvullende therapie

In studie II werden patiënten gerandomiseerd in een placebogroep (229 patiënten), een groep die 1 mg/dag rasagiline kreeg (231 patiënten) en een groep die de catechol-O-methyltransferaseremmer (COMT) entacapon 200 mg kreeg in combinatie met geplande doses levodopa (LD)/decarboxylaseremmer (227 patiënten). Ze werden behandeld gedurende 18 weken. In studie III werden patiënten gerandomiseerd in een placebogroep (159 patiënten), een groep die 0,5 mg/dag rasagiline kreeg (164 patiënten) en een groep die 1 mg/dag rasagiline kreeg (149 patiënten). Ze werden behandeld gedurende 26 weken.

In beide studies was het primaire meetpunt voor werkzaamheid de verandering ten opzichte van baseline gedurende de behandelperiode van het gemiddelde aantal uren per dag dat 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 in tijd in de "OFF"-fase was vergelijkbaar voor de entacapongroep (-0,80 uur, 95% BI [-1,20; -0,41], $p < 0,0001$) en de 1 mg rasagilinegroep. 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 0,5 mg rasagilinegroep, maar deze verbetering was minder groot. De robuustheid van de resultaten voor het primaire werkzaamheidspunt 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 criteria voor werkzaamheid omvatten globale beoordeling van verbetering door de onderzoeker, scores op Activities of Daily Living (ADL) subschalen tijdens de "OFF"-periode en UPDRS motor scores tijdens de "ON"-periode. Rasagiline gaf een statistisch significante verbetering in vergelijking met placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Rasagiline wordt snel geabsorbeerd, de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) wordt na ongeveer 0,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van een enkelvoudige dosis rasagiline 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% wanneer het middel 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 dosis ^{14}C -gemerkt 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 het metabolisme van rasagiline 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, waarbij glucuroniden werden gevormd.

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 feces (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 dosis bij doses tussen 0,5 en 2 mg. De terminale halfwaardetijd is 0,6-2 uur.

Verminderde leverfunctie

Bij personen met een licht verminderde leverfunctie waren de AUC en C_{max} verhoogd met respectievelijk 80% en 38%. Bij personen met een 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 een licht (CL_{cr} 50-80 ml/min) of matig (CL_{cr} 30-49 ml/min) verminderde nierfunctie waren vergelijkbaar met die bij gezonde personen.

Ouderen

Leeftijd heeft weinig invloed op de farmacokinetische eigenschappen 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, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Rasagiline vertoonde geen genotoxische potentie *in vivo*, noch in verschillende *in vitro* systemen met bacteriën of hepatocyten. In de aanwezigheid van metabolische activering veroorzaakte rasagiline een toename van chromosomale afwijkingen bij concentraties met buitensporige cytotoxiciteit die onbereikbaar zijn bij de klinische gebruiksomstandigheden.

Rasagiline was niet carcinogeen bij ratten bij een systemische blootstelling aan 84-339 maal de te verwachten plasmaspiegels bij de mens bij 1 mg/dag. Bij muizen werden hogere incidenties van gecombineerde bronchiolaire/alveolaire adenomen en/of carcinomen gevonden bij een systemische blootstelling aan 144-213 maal de te verwachten plasmaspiegels bij de mens bij 1 mg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Gepregelatineerd zetmeel (van maïs)
Talk
Natriumstearylumaraat

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

Aluminium-aluminium blisterverpakkingen, of heldere PVC/PE/PVdC-aluminium blisterverpakkingen
Verpakkingsgrootten: 10, 28, 30, 98, 100 of 112 tabletten.

HDPE tablettencontainer met een PP schroefdop met droogmiddel (silicagel).
Verpakkingsgrootten: 30 of 100 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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 117125

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 december 2015

Datum van de laatste verlening: 23 oktober 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 24 juni 2024