

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasagiline ratiopharm 1 mg tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 1 mg rasagiline (als mesilaat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet.

Witte tot gebroken witte, ronde, platte, afgekante tabletten, met aan de ene kant van de tablet de inscripties "GIL" en daaronder "1" en glad aan de andere kant.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Rasagiline ratiopharm 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 ratiopharm) 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 een mild verminderde leverfunctie. Indien bij patiënten met een mild verminderde leverfunctie een verergering optreedt van mild naar matig, dient het gebruik van rasagiline te worden gestaakt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Verminderde nierfunctie*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Rasagiline ratiopharm kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 en verzorgers dienen geattendeerd te worden op de gedragsymptomen 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 een mild verminderde leverfunctie. Het gebruik van rasagiline bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie dient voorkomen te worden. Indien bij patiënten de leverfunctie verslechtert van een mild tot matig verminderde leverfunctie, 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).

### 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 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 theofylline (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  $C_{max} \sim 5,9-8,5$  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 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 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 geen nadelige invloed heeft.

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

#### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

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

#### *Monotherapie*

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

<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 lymfestelstel- aandoeningen</b>		Leukopenie		
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>		Allergie		
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>			Verminderde eetlust	
<b>Psychische stoornissen</b>		Depressie, hallucinaties*		Stoornissen in de impulsbeheersing *
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen</b>	Hoofdpijn		Cerebrovasculair accident	Serotonine- syndroom*, overmatige slaperigheid overdag (EDS) en episoden van plotseling in slaap vallen (SOS)*
<b>Oogaandoeningen</b>		Conjunctivitis		
<b>Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen</b>		Vertigo		
<b>Hart- aandoeningen</b>		Angina pectoris	Myocardinfarct	
<b>Bloedvat- aandoeningen</b>				Hypertensie*
<b>Ademhalings- stelsel-, borstkas en mediastinum- aandoeningen</b>		Rinitis		
<b>Maagdarmstelsel aandoeningen</b>		Flatulentie		
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>		Dermatitis	Vesiculobulleuze uitslag	
<b>Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen</b>		Pijn aan het skeletspierstelsel, nekpijn, Artritis		
<b>Nier- en urine- aandoeningen</b>		Aandrag tot urineren		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		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
<b>Neoplasmata benigne, maligne en niet-gespecificeerd</b>			Huidmelanoom*	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Verminderde eetlust		
<b>Psychische stoornissen</b>		Hallucinaties*, abnormale dromen	Verwardheid	Stoornissen in de impulsbeheersing*
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Dyskinesie	Dystonie, carpaletunnel-syndroom, evenwichts-aandoeningen	Cerebrovasculair accident	Serotonine-syndroom*, overmatige slaperigheid overdag (EDS) en episoden van plotseling in slaap vallen (SOS)*
<b>Hartaandoeningen</b>			Angina pectoris	
<b>Bloedvat-aandoeningen</b>		Orthostatische hypotensie*		Hypertensie*
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		Abdominale pijn, constipatie, misselijkheid en braken, droge mond		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Uitslag		
<b>Skeletspierstelsel – en bindweefsel-aandoeningen</b>		Artralgie, nekpijn		
<b>Onderzoeken</b>		Gewichtsverlies		
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</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, 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **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-Parkinsonmiddelen, *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 entacapon 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 entacapongroep (-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, Activiteiten 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 glucuroniden 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 <sup>14</sup>C-gemerkt rasagiline verliep de eliminatie in de eerste plaats via de urine (62,6%) en in de tweede plaats via de feces (21,8%), waarbij 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<sub>max</sub> verhoogd met respectievelijk 80% en 38%. Bij personen met matig verminderde leverfunctie, waren de AUC en C<sub>max</sub> 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 ontwikkelingstoxiciteit.

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**

Mannitol  
Maïszetmeel  
Gepregelatiniseerd maïszetmeel  
Watervrij colloïdaal silica  
Stearinezuur  
Talk

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

Blisters: 3 jaar  
Flacons: 3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

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

### Blisters

Aluminium/aluminium blisterverpakking met 7, 10, 28, 30, 100 of 112 tabletten.  
Aluminium/aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakking met 10 x 1, 30 x 1 en 100 x 1 tabletten.

### Flacons

Witte, hoge dichtheids-polyethyleen flacon met of zonder kindveilige sluiting met 30 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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

EU/1/14/977/001-010

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 januari 2015

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

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.  
Swensweg 5  
NL-2031 GA Haarlem  
Nederland

Pliva Croatia Ltd.  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10000 Zagreb  
Kroatië

Teva Operations Poland Sp.z o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Polen

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.



Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-aanpassing samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasagiline ratiopharm 1 mg tabletten  
rasagiline

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 1 mg rasagiline (als mesilaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tablet

7 tabletten  
10 tabletten  
28 tabletten  
30 tabletten  
100 tabletten  
112 tabletten  
10 x 1 tabletten  
30 x 1 tabletten  
100 x 1 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

EU/1/14/977/001  
EU/1/14/977/002  
EU/1/14/977/003  
EU/1/14/977/004  
EU/1/14/977/005  
EU/1/14/977/006  
EU/1/14/977/008  
EU/1/14/977/009  
EU/1/14/977/010

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasagiline ratiopharm

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasagiline ratiopharm 1 mg tabletten  
rasagiline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**DOOS VOOR FLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasagiline ratiopharm 1 mg tabletten  
rasagiline

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 1 mg rasagiline (als mesilaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tablet

30 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**



**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

EU/1/14/977/007

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasagiline ratiopharm

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**ETIKET FLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasagiline ratiopharm 1 mg tabletten  
rasagiline

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 1 mg rasagiline (als mesilaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tablet

30 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

EU/1/14/977/007

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasagiline ratiopharm

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Rasagiline ratiopharm 1 mg tabletten** rasagiline

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Rasagiline ratiopharm en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Rasagiline ratiopharm en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Rasagiline ratiopharm bevat de werkzame stof rasagiline en wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson bij volwassenen. Het kan worden gebruikt met of zonder levodopa (een ander geneesmiddel dat gebruikt wordt bij de ziekte van Parkinson).

Bij de ziekte van Parkinson is er een verlies aan cellen die dopamine aanmaken in de hersenen. Dopamine is een chemische stof in de hersenen die zorgt voor controle van bewegingen. Rasagiline ratiopharm zorgt voor een toename en het behoud van de hoeveelheid dopamine in de hersenen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ernstige leverproblemen.

Neem onderstaande geneesmiddelen niet in tijdens uw behandeling met Rasagiline ratiopharm:

- Monoamineoxidase (MAO) remmers (bijv. voor de behandeling van depressie of de ziekte van Parkinson, of een andere indicatie. Hiertoe kunnen ook medicinale en natuur producten behoren die u zonder voorschrift van de arts kunt verkrijgen zoals bijvoorbeeld Sint-Janskruid).
- Pethidine (een sterke pijnstiller).

U dient minstens 14 dagen na het staken van de behandeling met Rasagiline ratiopharm te wachten voor u start met een behandeling met MAO remmers of pethidine.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

- Als u leverproblemen heeft.
- U dient uw arts te raadplegen als u verdachte huidveranderingen waarneemt. Een behandeling met dit middel leidt mogelijk tot een verhoogd risico op huidkanker.

Vertel het uw arts wanneer u of uw familie/verzorger merkt dat u ongewoon gedrag ontwikkelt waarbij u geen weerstand kunt bieden aan de impuls, drang of verleiding om dingen te doen die uzelf of

anderen schade kunnen berokkenen. Dergelijk gedrag wordt een stoornis in de impulsbeheersing genoemd. Bij patiënten die Rasagiline ratiopharm en/of andere geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson innemen, kan dit gedrag bestaan uit onder andere dwanghandelingen, dwanggedachten, gokverslaving, overmatig geld uitgeven, impulsief gedrag en een abnormaal grote behoefte aan seks of een toename van seksuele gedachten of gevoelens. Het kan nodig zijn dat uw arts uw dosering aanpast of stopzet (zie rubriek 4).

Rasagiline ratiopharm kan sufheid veroorzaken en kan ertoe leiden dat u tijdens de activiteiten overdag plotseling in slaap valt, met name als u andere dopaminerge geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson) inneemt. Zie de rubriek over rijvaardigheid en het gebruik van machines voor meer informatie.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Er is geen zinvolle toepassing van Rasagiline ratiopharm bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Daarom is Rasagiline ratiopharm niet aanbevolen voor gebruik door personen jonger dan 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Neemt u naast Rasagiline ratiopharm nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts met name als u een van de onderstaande geneesmiddelen inneemt:

- Bepaalde antidepressiva (selectieve serotonine heropname remmers, selectieve serotonine-noradrenaline heropname remmers, tricyclische of tetracyclische antidepressiva)
- Het antibioticum ciprofloxacine wat gebruikt wordt voor de behandeling van infecties
- Het hoest onderdrukkende middel dextromethorfan
- Sympathicomimetica welke aanwezig zijn in oogdruppels, slijmoplossende middelen voor het neusslijmvlies die via de neus en mond worden ingenomen en medicijnen bij verkoudheid die efedrine of pseudo-efedrine bevatten

Het gebruik van Rasagiline ratiopharm gelijktijdig met antidepressiva die fluoxetine of fluvoxamine bevatten dient vermeden te worden.

U dient minstens vijf weken te wachten na het staken van de behandeling met fluoxetine voordat u met de behandeling met Rasagiline ratiopharm gaat beginnen.

U dient minstens 14 dagen na het staken van de behandeling met Rasagiline ratiopharm te wachten voordat u begint met de behandeling met fluoxetine of fluvoxamine.

Rookt u of bent u van plan om te stoppen met roken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Door roken kan de hoeveelheid Rasagiline ratiopharm in het bloed verminderen.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag Rasagiline ratiopharm niet innemen als u zwanger bent, omdat de effecten van Rasagiline ratiopharm op een zwangerschap en op het ongeboren kind niet bekend zijn.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Vraag uw arts om advies voordat u gaat autorijden of machines gaat bedienen, omdat zowel de ziekte van Parkinson zelf als de behandeling met Rasagiline ratiopharm van invloed kan zijn op uw vermogen hiertoe. Door Rasagiline ratiopharm kunt u zich duizelig of suf voelen; het kan ook episoden van plotseling in slaap vallen veroorzaken.

De kans hierop kan groter zijn als u andere geneesmiddelen inneemt voor de behandeling van de symptomen van uw ziekte van Parkinson, of als u geneesmiddelen inneemt die u suf kunnen maken, of als u alcohol gebruikt tijdens gebruik van Rasagiline ratiopharm. Als u last heeft gehad van slaperigheid en/of episoden van plotseling in slaap vallen vóór of tijdens gebruik van Rasagiline ratiopharm, mag u geen voertuig besturen of machines bedienen (zie rubriek 2).

### 3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering van Rasagiline ratiopharm is een tablet van 1 mg eenmaal per dag via de mond in te nemen. Rasagiline ratiopharm kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Indien u denkt dat u teveel Rasagiline ratiopharm tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. Neem het Rasagiline ratiopharm doosje/blisterverpakking of flacon mee om aan uw arts of apotheker te laten zien.

Symptomen die gemeld zijn na overdosering van Rasagiline ratiopharm omvatten een licht euforische stemming (lichte vorm van manie), uitermate hoge bloeddruk en serotoninesyndroom (zie rubriek 4).

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem gewoon de volgende dosis, wanneer het tijd is om deze in te nemen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Rasagiline ratiopharm zonder overleg met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u een van de volgende symptomen opmerkt. U heeft mogelijk dringend medisch advies of een medische behandeling nodig:

- Als u ongebruikelijk gedrag ontwikkelt zoals dwanghandelingen, dwanggedachten, gokverslaving, overmatig koopgedrag of geld uitgeven, impulsief gedrag en een abnormaal grote behoefte aan seks of een toename van seksuele gedachten (stoornissen in de impulsbeheersing) (zie rubriek 2).
- Als u dingen ziet of hoort die er niet zijn (hallucinaties).
- Een combinatie van hallucinaties, koorts, rusteloosheid, tremor en zweten (serotoninesyndroom).

**Neem contact op met uw arts** als u verdachte veranderingen in uw huid opmerkt, omdat er een verhoogde kans op huidkanker (melanoom) bestaat bij het gebruik van dit geneesmiddel (zie rubriek 2).

#### Andere bijwerkingen

*Zeer vaak (treft mogelijk meer dan 1 op de 10 personen)*

- Onwillekeurige bewegingen (dyskinesie)
- Hoofdpijn

*Vaak (treft mogelijk maximaal 1 op de 10 personen)*

- Buikpijn
- Vallen
- Allergie

- Koorts
- Griep (influenza)
- Algemeen gevoel van onwelzijn (malaise)
- Nekpijn
- Pijn op de borst (angina pectoris)
- Lage bloeddruk bij het opstaan met symptomen zoals duizeligheid/licht gevoel in het hoofd (orthostatische hypotensie)
- Verlies aan eetlust
- Constipatie
- Droge mond
- Misselijkheid en braken
- Winderigheid (flatulentie)
- Abnormale uitslagen van bloedtesten (leukopenie)
- Gewrichtspijn (arthralgie)
- Skeletspierpijn
- Gewrichtsontsteking (arthritis)
- Gevoelloosheid en spierzwakte van de hand (carpaal tunnel syndroom)
- Gewichtsverlies
- Abnormale dromen
- Moeilijkheden met de coördinatie van de spieren (evenwichtsstoornissen)
- Depressie
- Duizeligheid (vertigo)
- Verlengde spiercontracties (dystonie)
- Loopneus (ontsteking van het neusslijmvlies)
- Irritatie van de huid (dermatitis)
- Huiduitslag
- Rooddoorlopen ogen (conjunctivitis)
- Sterke drang tot urineren

*Soms (treft mogelijk maximaal 1 op de 100 personen)*

- Beroerte (cerebrovasculair accident)
- Hartinfarct (myocardinfarct)
- Blaasjesachtige huiduitslag (vesicobulleuze uitslag)

*Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald*

- Verhoogde bloeddruk
- Overmatige sufheid
- Plotseling in slaap vallen

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, flacon of blister na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.



Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is rasagiline. Elke tablet bevat 1 mg rasagiline (als mesilaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, watervrij colloïdaal silica, maïszetmeel, gepregelatineerd maïszetmeel, stearinezuur, talk.

### **Hoe ziet Rasagiline ratiopharm eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Rasagiline ratiopharm tabletten zijn witte tot gebroken witte, ronde, platte, afgekante tabletten, met aan de ene kant van de tablet de inscripties "GIL" en daaronder "1" en glad aan de andere kant.

De tabletten zijn beschikbaar in blisterverpakkingen met 7, 10, 28, 30, 100 of 112 tabletten, in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 10 x 1, 30 x 1 en 100 x 1 tabletten of in een flacon met 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

### **Fabrikanten**

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

Pliva Croatia Ltd.  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10000 Zagreb  
Kroatië

Teva Operations Poland Sp.z o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Polen

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

#### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

#### **България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG, Belgium  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Laboratorios Davur, S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

Actavis Pharmaceuticals Iceland ehf.  
Simi: +354 550 3300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 51 321 740

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 6524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.**