

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasagiline Mylan 1 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat rasagilinetartraat overeenkomend met 1 mg rasagiline.

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), bolvormige tabletten met inscriptie "R9SE" aan de ene zijde en "1" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rasagiline Mylan 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 van rasagiline is 1 mg (één tablet Rasagiline Mylan) eenmaal per dag 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 het gebruik bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3). Het gebruik van rasagiline bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie dient te worden vermeden. 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 bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van rasagiline bij pediatrische patiënten voor de indicatie ziekte van Parkinson.

Wijze van toediening

Voor oraal ge
bruik.

Rasagiline 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 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 aanwezig in nasale en orale decongestiva, of geneesmiddelen tegen verkoudheid die efedrine of pseudo-efedrine bevatten, wordt niet aanbevolen (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 voertuigen of het bedienen van machines. Patiënten die slaperigheid hebben ondervonden en/of een episode van plotseling in slaap vallen mogen geen voertuigen 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 huidlesie dient door een specialist bekeken te worden. Daarom moeten patiënten worden geadviseerd om medisch advies in te winnen als een nieuwe of veranderende huidlaesie wordt vastgesteld.

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-inductoren

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 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 voertuigen 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 voertuigen besturen of deelnemen aan mogelijk gevaarlijke activiteiten.

Tijdens de behandeling mogen patiënten geen voertuigen 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 levodopatherapie; 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 placebogecontroleerde studies, bij patiënten die 1 mg/dag rasagiline kregen

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Influenza		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Huidcarcinoom		
Bloed- en lymfestelstel- aandoeningen		Leukopenie		
Immuunsysteem -aandoeningen		Allergie		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		Depressie, hallucinaties*		Stoornissen in de impulsbeheersi- ng*
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn		Cerebrovasculair accident	Serotonine- syndroom*, overmatige slaperigheid overdag (EDS) en episoden van plotseling in slaap vallen (SOS)*
Oog- aandoeningen		Conjunctivitis		
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen		Vertigo		
Hart- aandoeningen		Angina pectoris	Myocardinfarct	
Bloedvat- aandoeningen				Hypertensie*
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Rinitis		
Maagdarm- stelsel- aandoeningen		Flatulentie		
Huid- en onderhuid-		Dermatitis	Vesiculobulleuze uitslag	

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
aandoeningen				
Skeletspier- stelstel- en bindweefsel- aandoeningen		Pijn aan het skeletspierstelsel, nekpijn, artritis		
Nier- en urine- aandoeningen		Aandrang 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 placebogecontroleerde 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- aandoeningen		Uitslag		
Skeletspierstelsel		Artralgie,		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
- en bindweefsel- aandoeningen*		nekpijn		
Onderzoeken		Gewichtsverlies		
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties		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 het vaakst in de eerste twee maanden van de behandeling met rasagiline voorkomt en doorgaans 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 tetrahydrozolinehydrochloride voor oogheelkundig gebruik.

Stoornissen in de impulsbeheersing

In de placebogecontroleerde studie als monotherapie werd één geval van hyperseksualiteit gemeld. De volgende voorvallen werden tijdens de postmarketingblootstelling gemeld, met onbekende frequentie: dwanghandelingen, compulsief winkelen, dermatillomanie, dopaminedisregulatiesyndroom, stoornissen in de impulsbeheersing, impulsief gedrag, kleptomanie, diefstal, obsessieve gedachten, obsessief-compulsieve stoornis, stereotypie, gokken, pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, psychoseksuele stoornis, seksueel ongepast gedrag. De helft van de gemelde ICD-gevallen werd als ernstig 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 dopamineagonisten 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 dachten 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 parkinsonpatiënten 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

Overdosering: 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 metaboliet, en het is geen MAO-B remmer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid 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 -gemerkt rasagiline verliep de eliminatie in de eerste plaats via de urine (62.6%) en in de tweede plaats via de faeces (21.8%), waarbij 84,4% van de dosis werd teruggevonden na een periode van 38 dagen. Minder dan 1% rasagiline wordt onveranderd uitgescheiden in de urine.

Lineariteit/niet-lineariteit

De farmacokinetiek van rasagiline is lineair met de dosering bij doseringen tussen 0.5 en 2 mg 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_{cr} 50-80 ml/min) en matig (CL_{cr} 30-49 ml/min) verminderde nierfunctie waren vergelijkbaar met die in gezonde personen.

Ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van 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

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/alu/PVC/alu blisterverpakkingen met 7, 10, 28, 30, 100 of 112 tabletten.

PVC/PVDC/alu blisterverpakkingen met 7, 10, 28, 30, 100 of 112 tabletten.

PVC/PVDC/alu geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking met 7 x 1, 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 100 x 1 of 112 x 1 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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/16/1090/001 (7 tabletten - oPA/alu/PVC/alu)
EU/1/16/1090/002 (10 tabletten - oPA/alu/PVC/alu)
EU/1/16/1090/003 (28 tabletten - oPA/alu/PVC/alu)
EU/1/16/1090/004 (30 tabletten - oPA/alu/PVC/alu)
EU/1/16/1090/005 (100 tabletten - oPA/alu/PVC/alu)
EU/1/16/1090/006 (112 tabletten - oPA/alu/PVC/alu)
EU/1/16/1090/007 (7 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/008 (10 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/009 (28 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/010 (30 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/011 (100 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/012 (112 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/013 (7 x 1 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/014 (10 x 1 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/015 (28 x 1 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/016 (30 x 1 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/017 (100 x 1 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/018 (112 x 1 tabletten - PVC/PVDC/alu)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 april 2016
Datum van laatste verlenging 20 november 2020:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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 fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Synthon Hispania S.L.
C/ Castelló no1, Pol. Las Salinas
08830, Sant Boi de Llobregat, Barcelona
Spanje

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Hongarije

Synthon s.r.o
Brněnská 32/čp. 597
678 01 Blansko
Tsjechië

In de gedrukte bijsluiters 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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (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.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:
DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasagiline Mylan 1 mg tabletten
rasagiline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat rasagilinetartraat overeenkomend met 1 mg rasagiline.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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 25°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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/16/1090/001 (7 tabletten - oPA/alu/PVC/alu)
EU/1/16/1090/002 (10 tabletten - oPA/alu/PVC/alu)
EU/1/16/1090/003 (28 tabletten - oPA/alu/PVC/alu)
EU/1/16/1090/004 (30 tabletten - oPA/alu/PVC/alu)
EU/1/16/1090/005 (100 tabletten - oPA/alu/PVC/alu)
EU/1/16/1090/006 (112 tabletten - oPA/alu/PVC/alu)
EU/1/16/1090/007 (7 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/008 (10 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/009 (28 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/010 (30 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/011 (100 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/012 (112 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/013 (7 x 1 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/014 (10 x 1 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/015 (28 x 1 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/016 (30 x 1 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/017 (100 x1 tabletten - PVC/PVDC/alu)
EU/1/16/1090/018 (112 x 1 tabletten - PVC/PVDC/alu)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasagiline Mylan

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 mylan 1 mg, tabletten
rasagiline

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Rasagiline Mylan 1 mg, tabletten rasagiline

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken 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 Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rasagiline Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt

Rasagiline Mylan 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 Mylan zorgt voor een toename en het behoud van de hoeveelheid dopamine in de hersenen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Gebruik onderstaande geneesmiddelen niet tijdens uw behandeling met Rasagiline Mylan:

- monoamineoxidase (MAO) remmers (bijv. voor de behandeling van depressie of de ziekte van Parkinson, of een andere aandoening. Hiertoe kunnen ook andere geneesmiddelen en natuurproducten 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 Mylan 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.
- als u verdachte huidveranderingen waarneemt. Een behandeling met Rasagiline Mylan 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 toebrengen. Dergelijk gedrag wordt een stoornis in de impulsbeheersing genoemd. Bij patiënten die Rasagiline Mylan 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 Mylan 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 Mylan bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Daarom is Rasagiline Mylan niet aanbevolen voor gebruik door personen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rasagiline Mylan nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vraag uw arts om advies voordat u één van de onderstaande geneesmiddelen gelijktijdig met Rasagiline Mylan gaat gebruiken:

- 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 Mylan 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 Mylan gaat beginnen.

U dient minstens 14 dagen na het staken van de behandeling met Rasagiline Mylan 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 Mylan 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 Mylan niet innemen als u zwanger bent, omdat de effecten van Rasagiline Mylan 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 Mylan van invloed kan zijn op uw vermogen om dit te doen. Door Rasagiline Mylan 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 Mylan. Als u last heeft gehad van slaperigheid en/of episoden van plotseling in slaap vallen vóór of tijdens gebruik van Rasagiline Mylan, mag u geen voertuigen 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 Mylan is een tablet van 1 mg eenmaal per dag via de mond in te nemen. Rasagiline Mylan kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

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

Symptomen die gemeld zijn na overdosering van Rasagiline Mylan waren onder meer een licht euforische stemming (lichte vorm van manie), zeer 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 gebruik van Rasagiline Mylan 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, beven 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 (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Onwillekeurige bewegingen (dyskinesie)
- Hoofdpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Buikpijn
- Vallen
- Allergie
- Koorts
- Griep (influenza)
- Algemeen gevoel van niet lekker zijn (malaise)
- Nekpijn
- Pijn op de borst (angina pectoris)
- Lage bloeddruk bij het opstaan met symptomen als duizeligheid/licht gevoel in het hoofd (orthostatische hypotensie)
- Verlies van eetlust
- Verstopping (obstipatie)
- Droge mond
- Misselijkheid en braken
- Winderigheid (flatulentie)
- Abnormale uitslagen van bloedtesten (leukopenie)
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Skeletspierpijn
- Gewrichtsontsteking (artritis)
- Gevoelloosheid en spierzwakte van de hand (carpaal tunnel syndroom)
- Gewichtsverlies
- Abnormale dromen
- Moeilijkheden met de coördinatie van de spieren (evenwichtsstoornissen)
- Depressie
- Duizeligheid (vertigo)
- Langere samentrekkingen van spieren (dystonie)
- Loopneus (ontsteking van het neusslijmvlies of rinitis)
- Irritatie van de huid (dermatitis)
- Huiduitslag
- Rooddoorlopen ogen (conjunctivitis)
- Sterke drang tot urineren

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

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

Niet bekend: 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 vindt u op de doos of blisterverpakking na "EXP.:". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°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. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze 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 rasagilinetartraat overeenkomend met 1 mg rasagiline.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, wijnsteenzuur, maïszetmeel, gepregelatiniseerd maïszetmeel, talk en stearinezuur.

Hoe ziet Rasagiline Mylan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rasagiline Mylan tabletten zijn witte tot gebroken witte, langwerpige (ongeveer 11,5 mm x 6 mm), bolvormige tabletten met inscriptie "R9SE" aan de ene zijde en "1" aan de andere zijde.

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

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

Fabrikant

Synthon Hispania S.L.,
C/ Castelló no1, Pol. Las Salinas,
08830, Sant Boi de Llobregat, Barcelona,
Spanje

Mylan Hungary Kft,
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Hongarije

Synthon s.r.o.,
Brněnská 32/čp. 597
678 01 Blansko
Tsjechië

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: +36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tfl: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Viatrix SantéTel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214_127_200

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf
Sími : +354 540 8000

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Suomi/Finland

Viatriis OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland))

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}><{maand JJJJ}>.