

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AZILECT 1 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg rasagiline (als mesilaat)

Voor een 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

AZILECT is geïndiceerd 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

Rasagiline wordt oraal toegediend, in een dosering van 1 mg eenmaal per dag met of zonder levodopa.

Rasagiline kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Ouderen: Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij oudere patiënten.

Pediatriese populatie: Gebruik van AZILECT wordt niet aangeraden bij kinderen en adolescenten, aangezien er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en doeltreffendheid.

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

Patiënten met verminderde nierfunctie: Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

Gelijktijdige behandeling met andere monoamine oxidase (MAO) remmers (inclusief geneesmiddelen en natuurproducten die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn, zoals Sint-Janskruid) of pethidine (zie

rubriek 4.5). Indien de behandeling met rasagiline gestaakt wordt, dienen minimaal 14 dagen te verstrijken alvorens gestart kan worden met een behandeling met MAO remmers of pethidine.

Rasagiline is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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.

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 gedragssymptomen met betrekking tot stoornissen in de impulsbeheersing die werden waargenomen bij patiënten die behandeld werden met rasagiline, waaronder dwangneuroses, obsessieve gedachten, pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, impulsief gedrag en compulsief geld uitgeven of koopgedrag.

Aangezien rasagiline de werking van levodopa verhoogt, kunnen de bijwerkingen van levodopa toenemen en kan reeds bestaande dyskinesie verergeren. Verlaging van de dosis levodopa kan deze bijwerking verminderen.

Er zijn meldingen van hypotensieve effecten wanneer rasagiline gelijktijdig wordt ingenomen met levodopa. Patiënten met de ziekte van Parkinson zijn met name kwetsbaar voor de bijwerkingen van hypotensie als gevolg van bestaande stoornissen bij het lopen.

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).

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma gaf het verschijnen van een aantal gevallen van melanomen aanleiding tot het overwegen van een mogelijke samenhang met rasagiline. De verzamelde gegevens geven aan dat de ziekte van Parkinson, en niet een bepaald geneesmiddel, wordt geassocieerd met een verhoogd risico op huidkanker (niet uitsluitend melanomen). Elke verdachte huidlesie dient door een specialist bekeken te worden.

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn een aantal bekende interacties tussen niet selectieve MAO remmers en andere geneesmiddelen.

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

Er zijn ernstige bijwerkingen gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van pethidine en MAO remmers, waaronder een andere selectieve MAO-B remmer. De gelijktijdige toediening van rasagiline en pethidine is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

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).

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).

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.

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

Cytochroom P450 1A2 (CYP1A2) is het voornaamste enzym dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van rasagiline, zo is gebleken uit *in vitro* metabolisme onderzoek. Gelijktijdige toediening van rasagiline en ciprofloxacine (een remmer van CYP1A2) verhoogde de AUC van rasagiline met 83%. Gelijktijdige toediening van rasagiline en theophylline (een substraat van CYP1A2) had geen invloed op de farmacokinetiek van één van beide producten. Dit betekent dat potente CYP1A2 remmers de rasagiline plasma spiegels kunnen veranderen en met voorzichtigheid dienen te worden toegediend.

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

*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 isoenzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 en CYP4A. Deze resultaten geven aan dat het onwaarschijnlijk is dat de therapeutische concentraties van rasagiline een klinisch significante wisselwerking met substraten van deze enzymen geven.

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**

Met betrekking tot rasagiline zijn geen gegevens bij de mens over gebruik tijdens de zwangerschap beschikbaar. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Experimentele 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.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten 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 AZILECT geen nadelige invloed heeft.

#### 4.8 Bijwerkingen

Tijdens het klinische programma voor rasagiline zijn in totaal 1361 patiënten behandeld met rasagiline gedurende 3076.4 patiëntenjaren. In de dubbelblinde, placebo gecontroleerde studies zijn 529 patiënten behandeld met rasagiline 1 mg/dag gedurende 212 patiëntenjaren en 539 patiënten kregen placebo gedurende 213 patiëntenjaren.

##### *Monotherapie*

De onderstaande lijst 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 (rasagiline groep n=149, placebo groep n=151).

Bijwerkingen met minimaal 2% verschil ten opzichte van placebo zijn *in schuine druk* vermeld. Tussen haakjes is de incidentie van de bijwerking vermeld (% van de patiënten) voor respectievelijk rasagiline vs. placebo.

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, waarbij de volgende categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10000$ ).

<b><u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u></b> Vaak: <i>influenza</i> (4.7% vs. 0.7%)
<b><u>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</u></b> Vaak: huid carcinoom (1.3% vs. 0.7%)
<b><u>Bloed- en lymfestelstelaandoeningen</u></b> Vaak: leucopenie (1.3% vs. 0%)
<b><u>Immuunsysteemaandoeningen</u></b> Vaak: allergie (1.3% vs. 0.7%)
<b><u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u></b> Soms: verminderde eetlust (0.7% vs. 0%)
<b><u>Psychische stoornissen</u></b> Vaak: <i>depressie</i> (5.4% vs. 2%), hallucinaties (1.3% vs. 0.7%)
<b><u>Zenuwstelselaandoeningen</u></b> Zeer vaak: <i>hoofdpijn</i> (14.1% vs. 11.9%) Soms: cerebrovasculair accident (0.7% vs. 0%)
<b><u>Oogaandoeningen</u></b> Vaak: <i>conjunctivitis</i> (2.7% vs. 0.7%)
<b><u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u></b>

Vaak: vertigo (2.7% vs. 1.3%)
<b><u>Hartaandoeningen</u></b> Vaak: angina pectoris (1.3% vs. 0%); Soms: myocard infarct (0.7% vs. 0%)
<b><u>Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen</u></b> Vaak: rhinitis (3.4% vs. 0.7%)
<b><u>Maagdarmstelselaandoeningen</u></b> Vaak: flatulentie (1.3% vs. 0%)
<b><u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u></b> Vaak: dermatitis (2.0% vs. 0%); Soms: vesiculobulleuze uitslag (0.7% vs. 0%)
<b><u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</u></b> Vaak: pijn aan het skeletspierstelsel (6.7% vs. 2.6%), nekpijn (2.7% vs. 0%), artritis (1.3% vs. 0.7%)
<b><u>Nier- en urinewegaandoeningen</u></b> Vaak: aandrang tot urineren (1.3% vs. 0.7%).
<b><u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u></b> Vaak: koorts (2.7% vs. 1.3%), malaise (2% vs. 0%)

#### Aanvullende therapie

De onderstaande lijst 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 (rasagiline groep n=380, placebo groep n=388). Tussen haakjes is de incidentie van de bijwerking vermeld (% van de patiënten) voor respectievelijk rasagiline vs. placebo.

Bijwerkingen met minimaal 2% verschil ten opzichte van placebo zijn in *schuine druk* vermeld.

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, waarbij de volgende categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10000$ ).

<b><u>Neoplasmata benigne, maligne en niet-gespecificeerd</u></b> Soms: huid melanoom (0.5% vs. 0.3%)
<b><u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u></b> Vaak: verminderde eetlust (2.4% vs. 0.8%)
<b><u>Psychische stoornissen</u></b> Vaak: hallucinaties (2.9% vs. 2.1%), abnormale dromen (2.1% vs. 0.8%) Soms: verwardheid (0.8% vs. 0.5%)
<b><u>Zenuwstelselaandoeningen</u></b> Zeer Vaak: dyskinesie (10.5% vs. 6.2%) Vaak: dystonie (2.4% vs. 0.8%), carpale tunnel syndroom (1.3% vs. 0%), evenwichts-aandoeningen (1.6% vs. 0.3%) Soms: cerebrovasculair accident (0.5% vs. 0.3%)
<b><u>Hartaandoeningen</u></b> Soms: angina pectoris (0.5% vs. 0%)
<b><u>Bloedvataandoeningen</u></b> Vaak: orthostatische hypotensie (3.9% vs. 0.8%)
<b><u>Maagdarmstelselaandoeningen</u></b> Vaak: abdominale pijn (4.2% vs. 1.3%), constipatie (4.2% vs. 2.1%), misselijkheid en braken (8.4% vs. 6.2%), droge mond (3.4% vs. 1.8%)
<b><u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u></b> Vaak: uitslag (1.1% vs. 0.3%)
<b><u>Skeletspierstelsel – en bindweefsel-aandoeningen</u></b> Vaak: arthralgie (2.4% vs. 2.1%), nekpijn (1.3% vs. 0.5%)
<b><u>Onderzoeken</u></b> Vaak: gewichtsverlies (4.5% vs. 1.5%)

## **Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties**

Vaak: vallen (4.7% vs. 3.4%)

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

Het is bekend dat ernstige bijwerkingen kunnen optreden bij gelijktijdig gebruik van SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva, tetracyclische antidepressiva en MAO remmers. In de postmarketingperiode zijn gevallen gemeld van serotoninesyndroom met agitatie, verwardheid, rigiditeit, pyrexie en myoclonus in patiënten die behandeld werden met antidepressiva/SNRI in combinatie met rasagiline.

In klinisch onderzoek was gelijktijdig gebruik van fluoxetine of fluvoxamine niet toegestaan, maar de volgende antidepressiva en doses werden wel toegestaan in de rasagiline onderzoeken: amitriptyline  $\leq 50$  mg/dag, trazodon  $\leq 100$  mg/dag, citalopram  $\leq 20$  mg/dag, sertraline  $\leq 100$  mg/dag en paroxetine  $\leq 30$  mg/dag. Er zijn geen gevallen gemeld van serotoninesyndroom in het klinisch onderzoeksprogramma van rasagiline, waarin 115 patiënten gelijktijdig werden behandeld met rasagiline en tricyclische antidepressiva en 141 patiënten gelijktijdig werden behandeld met rasagiline en SSRI's/ SNRI's.

In de postmarketingperiode zijn meldingen geweest van verhoogde bloeddruk, waaronder zelden voorkomende gevallen van hypertensieve crisis gepaard gaande met inname van onbekende hoeveelheden van tyraminerijk voedsel, bij patiënten die rasagiline gebruiken.

Er zijn meldingen geweest van geneesmiddelinteracties bij gelijktijdig gebruik van sympathicomimetische geneesmiddelen en MAO-remmers.

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

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbui en compulsief eetgedrag kunnen voorkomen bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge producten. Een overeenkomstig patroon van stoornissen in de impulsbeheersing met rasagiline zijn postmarketing gemeld, waaronder tevens dwangneuroses, obsessieve gedachten en impulsief gedrag.

### **4.9 Overdosering**

Overdosering: Symptomen die optraden na overdosering van Azilect in doseringen van 3 mg tot 100 mg waren o.a. dysforie, 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.

Er is geen specifiek antidotum bekend. In geval van overdosering, dienen patiënten te worden gecontroleerd en moet adequate symptomatische en ondersteunende therapie worden ingesteld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-Parkinson-middelen, *Monoamine oxidase-B remmers*,  
ATC-code: N04BD02

### *Werkingsmechanisme:*

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

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

### *Klinische studies:*

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

### *Monotherapie:*

In studie I werden 404 patiënten gerandomiseerd aangewezen om behandeld te worden met placebo (138 patiënten), rasagiline 1 mg/dag (134 patiënten) of rasagiline 2 mg/dag (132 patiënten) en werden behandeld gedurende 26 weken, er was geen actieve vergelijking.

In dit onderzoek was het primaire meetpunt voor doeltreffendheid de verandering ten opzichte van baseline voor de totale score van de “Unified Parkinson’s Disease Rating Scale” (UPDRS, deel I-III). Het verschil tussen de gemiddelde verandering vanaf baseline tot week 26/studiebeëindiging (LOCF, Last Observation Carried Forward) was statistisch significant (UPDRS, deel I-III: voor rasagiline 1 mg in vergelijking met placebo -4.2, 95% CI [-5.7, -2.7];  $p < 0.0001$ ; voor rasagiline 2 mg in vergelijking met placebo -3.6, 95% CI [-5.0, -2.1];  $p < 0.0001$ ), UPDRS motor, deel II: voor rasagiline 1 mg in vergelijking met placebo -2.7, 95% CI [-3.87, -1.55],  $p < 0.0001$ ; voor rasagiline 2 mg in vergelijking met placebo -1.68, 95% CI [-2.85, -0.51],  $p = 0.0050$ ). Het effect was duidelijk, maar de effectgrootte was matig voor de patiënten groep met milde ziekte. Er was een significant en gunstig effect op de levenskwaliteit (gemeten met de PD-QUALIF schaal).

### *Aanvullende therapie*

In studie II werden patiënten gerandomiseerd aangewezen om behandeld te worden met placebo (229 patiënten), rasagiline 1 mg/dag (231 patiënten) of de catechol-O-methyl transferase (COMT) remmer entacapone 200 mg in combinatie met geplande doseringen levodopa (LD)/decarboxylase remmer (227 patiënten) en werden behandeld gedurende 18 weken. In studie III werden patiënten gerandomiseerd aangewezen om behandeld te worden met placebo (159 patiënten), rasagiline 0.5 mg/dag (164 patiënten) of rasagiline 1 mg/dag (149 patiënten) en behandeld gedurende 26 weken. In beide studies was het primaire meetpunt voor doeltreffendheid de verandering ten opzichte van de baseline voor de behandelperiode als het gemiddelde aantal uren dat gedurende de dag werd doorgebracht in de “OFF”-fase (bepaald met behulp van “24-uurs” dagboeken voor thuis, die gedurende 3 dagen voorafgaand aan ieder controle bezoek werden ingevuld).

In studie II was het gemiddelde verschil in het aantal uren dat werd doorgebracht in de “OFF”-fase in vergelijking met placebo -0.78 uur, 95% CI [-1.18, -0.39],  $p = 0.0001$ . De gemiddelde totale dagelijkse vermindering in tijd in de “OFF”-fase was vergelijkbaar voor de entacapone groep (-0.80 uur, 95% CI [-1.20, -0.41],  $p < 0.0001$ ) en de rasagiline 1 mg groep. In studie III was het gemiddelde verschil in vergelijking met placebo -0.94 uur, 95% CI [-1.36, -0.51],  $p < 0.0001$ . Er was ook een statistisch significante verbetering ten opzichte van placebo in de rasagiline 0.5 mg groep, echter deze verbetering was minder groot. De robuustheid van de resultaten voor het primaire eindpunt werd bevestigd in een serie additionele statistische modellen en werd aangetoond in drie cohorten (ITT, per protocol en patiënten die de hele studie afmaakten).

De secundaire metingen voor doeltreffendheid omvatten globale beoordeling van verbetering door de onderzoeker, Activities of Daily Living (ADL) subschaal scores tijdens de “OFF” periode en UPDRS

motor scores tijdens de “ON” periode. Rasagiline zorgde voor een statistisch significante verbetering in vergelijking met placebo.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

*Absorptie:* Rasagiline wordt snel geabsorbeerd, de piek plasma concentratie ( $C_{max}$ ) wordt na ongeveer 0.5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van een enkelvoudige rasagiline dosering is ongeveer 36%. Voedsel heeft geen invloed op de  $T_{max}$  van rasagiline, hoewel de  $C_{max}$  en blootstelling (AUC) worden verminderd met respectievelijk ongeveer 60% en 20% indien het product wordt ingenomen bij een maaltijd met veel vet. Omdat de AUC niet substantieel wordt beïnvloed, kan rasagiline zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

*Distributie:* het gemiddelde verdelingsvolume na een enkelvoudige intraveneuze dosis rasagiline is 243 l. De plasma eiwitbinding na een enkelvoudige orale dosering  $^{14}C$ -gelabeld rasagiline is ongeveer 60 tot 70%.

*Metabolisme:* 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.

*Excretie:* Na orale toediening van  $^{14}C$ -gemarkt rasagiline verliep de eliminatie in de eerste plaats via de urine (62.6%) en in de tweede plaats via de faeces (21.8%), waarbij 84,4% van de dosis werd teruggevonden na een periode van 38 dagen. Minder dan 1% rasagiline wordt onveranderd uitgescheiden in de urine.

*Lineariteit/niet-lineariteit:* De farmacokinetiek van rasagiline is lineair met de dosering bij doseringen tussen 0.5 en 2 mg. De terminale halfwaardetijd is 0.6-2 uur.

### Eigenschappen in patiënten

**Patiënten met 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).

**Patiënten met 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.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische 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 en reproductietoxiciteit.

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 25°C.

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

Blisters: Aluminium/aluminium blisterverpakking met 7, 10, 28, 30, 100 of 112 tabletten.  
Flacons: witte, hoge dichtheids-polyethyleen flacon met of zonder kindveilige sluiting met 30 tabletten.  
Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

EU/1/04/304/001-007

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2005  
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 21 september 2009

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

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