

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Rasagilin AL 1 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 1 mg Rasagilin als Rasagilintartrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Rasagilin AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiß, runde, flache Tablette mit einem Durchmesser von 6 mm.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Rasagilin AL wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit als Monotherapie (ohne Levodopa) oder als Zusatztherapie (mit Levodopa) bei Patienten mit End-of-dose-Fluktuationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis von Rasagilin beträgt 1 mg (1 Tablette Rasagilin AL) einmal täglich mit oder ohne Levodopa.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Rasagilin darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Anwendung von Rasagilin bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion sollte vermieden werden. Vorsicht ist bei der Einleitung der Behandlung mit Rasagilin bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion geboten. Bei Patienten, deren eingeschränkte Leberfunktion von einer leichten zu einer mittelschweren Form fortschreitet, ist Rasagilin abzusetzen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rasagilin AL bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es gibt im Anwendungsgebiet Parkinson-Krankheit keinen relevanten Nutzen von Rasagilin AL bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Einnahme von Rasagilin AL kann mit oder ohne Nahrung erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

- stark eingeschränkte Leberfunktion,
- gleichzeitige Behandlung mit anderen Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmern (einschließlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel und Naturheilmittel, z.B. Johanniskraut) oder Pethidin (siehe Abschnitt 4.5).

Mindestens 14 Tage müssen zwischen dem Absetzen von Rasagilin und der Einleitung einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin liegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Gleichzeitige Anwendung von Rasagilin mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Rasagilin und Fluoxetin oder Fluvoxamin sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Ein Zeitraum von mindestens fünf Wochen sollte zwischen dem Absetzen von Fluoxetin und der Einleitung der Behandlung mit Rasagilin eingehalten werden. Mindestens 14 Tage sollten zwischen dem Absetzen von Rasagilin und dem Beginn einer Behandlung mit Fluoxetin oder Fluvoxamin liegen.

Die gleichzeitige Anwendung von Rasagilin und Dextromethorphan oder Sympathomimetika, z.B. solchen, die in schleimhautabschwellenden Arzneimitteln zur nasalen und oralen Anwendung enthalten sind, oder mit Arzneimitteln gegen Erkältungen, die Ephedrin oder Pseudoephedrin enthalten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Rasagilin und Levodopa

Da Rasagilin die Wirkungen von Levodopa verstärkt, können durch Levodopa bedingte Nebenwirkungen verstärkt und eine vorbestehende Dyskinesie verschlimmert werden. Eine Dosisreduktion von Levodopa kann diese Nebenwirkung vermindern.

Es ist über hypotensive Wirkungen berichtet worden, wenn Rasagilin zusammen mit Levodopa eingenommen wurde. Aufgrund von vorbestehenden Gangschwierigkeiten sind Patienten mit Parkinson-Krankheit für die Nebenwirkungen einer Hypotonie besonders anfällig.

Dopaminerge WirkungenÜbermäßige Tagesschläfrigkeit und Episoden plötzlichen Einschlafens

Rasagilin kann zu Tagesschläfrigkeit, Somnolenz und gelegentlich, insbesondere bei Anwendung mit anderen dopaminergen Arzneimitteln, zu einem Einschlafen bei der Verrichtung von Alltagsaktivitäten führen. Die Patienten sind hierüber aufzuklären und anzuweisen, während der Behandlung mit Rasagilin beim Führen eines Kraftfahrzeugs oder dem Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein. Patienten, bei denen es zu Somnolenz und/oder einer Episode plötzlichen Einschlafens gekommen ist, dürfen kein Kraftfahrzeug führen und keine Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.7).

Impulskontrollstörungen

Impulskontrollstörungen können bei Patienten unter der Therapie mit Dopaminagonisten und/oder dopaminergischer Behandlung auftreten. Seit der Markteinführung hat es ähnliche Berichte von Impulskontrollstörungen mit Rasagilin gegeben. Patienten sollten

regelmäßig auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen hin überwacht werden. Patienten und deren Betreuer sollten auf die Verhaltenssymptome von Impulskontrollstörungen, einschließlich zwanghaftem Verhalten, Zwangsgedanken, Spielzwang, verstärkter Libido, Hypersexualität, impulsives Verhalten, Kaufsucht und zwanghaftes Geldausgeben, die bei Patienten unter der Therapie mit Rasagilin beobachtet wurden, hingewiesen werden.

Melanom

Während des klinischen Entwicklungsprogramms veranlasste das Auftreten von Melanom-Fällen die Erwägung eines möglichen Zusammenhangs mit Rasagilin. Die erhobenen Daten deuten darauf hin, dass die Parkinson-Krankheit und nicht irgendein spezielles Arzneimittel mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko (nicht ausschließlich Melanome) verbunden ist. Jede verdächtige Hautläsion sollte von einem Facharzt untersucht werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Aufnahme der Behandlung mit Rasagilin bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Rasagilin bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist zu vermeiden. Bei Patienten, deren Leberfunktionsstörung von einer leichten zu einer mittelschweren Form fortschreitet, ist Rasagilin abzusetzen (siehe Abschnitt 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenMAO-Hemmer

Rasagilin darf nicht zusammen mit anderen MAO-Hemmern (einschließlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel und Naturheilmittel, z.B. Johanniskraut) angewendet werden, da das Risiko einer nicht-selektiven MAO-Hemmung besteht, die zu hypertonen Krisen führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Pethidin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Pethidin und MAO-Hemmern, einschließlich eines anderen selektiven MAO-B-Hemmers, wurden schwere unerwünschte Wirkungen berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Rasagilin und Pethidin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Sympathomimetika

Bei gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern und Sympathomimetika ist über Wechselwirkungen zwischen diesen Arzneimitteln berichtet worden. Aufgrund der MAO-hemmenden Wirkung von Rasagilin wird daher die gleichzeitige Behandlung mit Rasagilin und Sympathomimetika, z.B. solchen, die in schleimhautabschwellenden Arzneimitteln zur nasalen und oralen Anwendung enthalten sind, oder mit Arzneimitteln gegen Erkältungen, die Ephedrin oder Pseudoephedrin enthalten, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Dextromethorphan

Bei gleichzeitiger Anwendung von Dextromethorphan und nicht-selektiven MAO-Hemmern ist über Arzneimittelwechselwirkungen berichtet worden. Aufgrund der MAO-hemmenden Wirkung von Rasagilin

Rasagilin AL 1 mg Tabletten

ALIUD PHARMA®

wird daher die Anwendung von Rasagilin zusammen mit Dextromethorphan nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

SNRI/SSRI/tri- und tetrazyklische Antidepressiva

Die gleichzeitige Behandlung mit Rasagilin und Fluoxetin oder Fluvoxamin sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zur gleichzeitigen Anwendung von Rasagilin und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI)/selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) in klinischen Studien siehe Abschnitt 4.8.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit SSRI, SNRI, trizyklischen/tetrazyklischen Antidepressiva und MAO-Hemmern sind schwere unerwünschte Wirkungen berichtet worden. Aufgrund der MAO-hemmenden Wirkung von Rasagilin sollten Antidepressiva daher mit Vorsicht angewendet werden.

Wirkstoffe mit Einfluss auf die CYP1A2-Aktivität

Studien *in vitro* haben gezeigt, dass Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) das hauptsächlich für die Verstoffwechselung von Rasagilin verantwortliche Enzym ist.

CYP1A2-Hemmer

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rasagilin und Ciprofloxacin (einem CYP1A2-Hemmer) nimmt die AUC von Rasagilin um 83% zu. Die gleichzeitige Gabe von Rasagilin und Theophyllin (einem CYP1A2-Substrat) hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik dieser beiden Substanzen. Folglich können starke CYP1A2-Hemmer eine Wirkung auf die Plasmaspiegel von Rasagilin haben und sollten mit Vorsicht angewendet werden.

CYP1A2-Induktoren

Bei Patienten, die rauchen, besteht das Risiko einer Verminderung der Plasmaspiegel von Rasagilin infolge der Induktion des metabolisierenden Enzyms CYP1A2.

Andere Cytochrom-P450-Isoenzyme

Studien *in vitro* zeigten, dass Rasagilin in einer Konzentration von 1 Mikrogramm/ml (entspricht einem Spiegel, der 160-mal höher ist als die durchschnittliche C_{max} ~5,9–8,5 ng/ml bei Parkinson-Patienten) nach mehrfacher Gabe von 1 mg Rasagilin die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 und CYP4A nicht hemmte. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass es unwahrscheinlich ist, dass Rasagilin in therapeutischen Konzentrationen klinisch signifikante Interferenzen mit Substraten dieser Enzyme verursacht (siehe Abschnitt 5.3).

Levodopa und andere Arzneimittel gegen die Parkinson-Krankheit

Bei Parkinson-Patienten unter Rasagilin als Zusatztherapie zu einer chronischen Levodopa-Behandlung hatte die Levodopa-Behandlung keine klinisch bedeutende Wirkung auf die Clearance von Rasagilin.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rasagilin und Entacapon war die Clearance von oral appliziertem Rasagilin um 28% erhöht.

Tyramin/Rasagilin-Wechselwirkung

Die Ergebnisse von fünf Tyramin-Expositionsstudien (an freiwilligen Probanden und Parkinson-Patienten) und die Messergebnisse einer nach den Mahlzeiten zuhause durchgeführten Blutdruckkontrolle (von 464 Patienten, die über sechs Monate ohne Tyramin-Einschränkungen mit 0,5 oder 1 mg Rasagilin pro Tag oder Placebo als Zusatztherapie zu Levodopa behandelt wurden) sowie die Tatsache, dass in klinischen Studien, die ohne eingeschränkte Aufnahme von Tyramin durchgeführt wurden, keine Tyramin/Rasagilin-Wechselwirkung mitgeteilt wurde, zeigen, dass Rasagilin risikolos ohne Einschränkung der Aufnahme von Tyramin mit der Nahrung angewendet werden kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Rasagilin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Rasagilin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Präklinische Daten ergaben Hinweise darauf, dass Rasagilin zu einer Beeinträchtigung der Prolactinausschüttung und folglich zu einer Hemmung der Laktation führen kann. Es ist nicht bekannt, ob Rasagilin in die Muttermilch übergeht. Bei Anwendung von Rasagilin bei einer stillenden Mutter ist Vorsicht geboten.

Fertilität

Es liegen keine Daten vom Menschen zur Wirkung von Rasagilin auf die Fertilität vor. Präklinische Daten ergaben Hinweise darauf, dass Rasagilin die Fertilität nicht beeinflusst.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Patienten, bei denen es zu Somnolenz/Episoden plötzlichen Einschlafens kommt, kann Rasagilin großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sollten davor gewarnt werden, gefährliche Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeuge, zu bedienen, bis sie sicher sind, dass Rasagilin auf sie keinen negativen Einfluss hat.

Patienten unter Behandlung mit Rasagilin, bei denen sich Somnolenz und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens zeigen, sind darüber aufzuklären, das Führen eines Kraftfahrzeugs und Tätigkeiten, bei denen ein beeinträchtigtes Aufmerksamkeitsvermögen für die Patienten selbst oder andere mit der Gefahr von schweren Verletzungen oder Tod (z.B. Bedienen von Maschinen) verbunden ist, zu unterlassen, bis Sie genügend Erfahrung mit Rasagilin und anderen dopaminergen Arzneimitteln haben, um einschätzen zu können, ob ihre geistige und/oder körperliche Leistungsfähigkeit durch das Arzneimittel eingeschränkt wird.

Wenn es zu irgendeiner Zeit während der Behandlung zu verstärkter Somnolenz oder neuen Episoden plötzlichen Einschlafens bei Alltagsaktivitäten (z.B. Fernsehen, als Beifahrer in einem Auto usw.) kommt, dürfen die Patienten kein Kraftfahrzeug führen und keine potentiell gefährlichen Tätigkeiten ausführen.

Die Patienten dürfen während der Behandlung kein Kraftfahrzeug führen, keine Maschinen bedienen und nicht in großen Höhen arbeiten, wenn es bei ihnen bereits vor der Anwendung von Rasagilin ohne Vorwarnung zu Somnolenz und/oder plötzlichem Einschlafen gekommen ist.

Patienten sollten davor gewarnt werden, dass es bei Kombination von Rasagilin mit Beruhigungsmitteln, Alkohol oder anderen das zentrale Nervensystem dämpfenden Arzneimitteln (z.B. Benzodiazepine, Antipsychotika, Antidepressiva) oder bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die den Plasmaspiegel von Rasagilin erhöhen (z.B. Ciprofloxacin), möglicherweise zu additiven Wirkungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien zur Parkinson-Krankheit traten die folgenden Nebenwirkungen am häufigsten auf: Kopfschmerzen, Depression, Schwindel und Grippe (Influenza und Rhinitis) bei Anwendung als Monotherapie; Dyskinesie, orthostatische Hypotonie, Stürze, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Mundtrockenheit bei Anwendung als Zusatztherapie zu einer Levodopa-Behandlung und Muskelschmerzen in Form von Rücken- und Nackenschmerzen sowie Arthralgie bei beiden Behandlungsregimen. Diese Nebenwirkungen waren nicht mit einer erhöhten Abbruchrate der Studienmedikation verbunden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend in den Tabellen 1 und 2 auf Seite 3 gemäß Systemorganklasse und entsprechend ihrer Häufigkeit nach folgenden Konventionen geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Monotherapie

Die Tabelle 1 umfasst unerwünschte Wirkungen, die in placebokontrollierten Studien mit höherer Inzidenz bei Patienten mitgeteilt wurden, die 1 mg Rasagilin pro Tag erhielten.

Zusatztherapie

Die Tabelle 2 umfasst Nebenwirkungen, die in placebokontrollierten Studien mit einer höheren Inzidenz bei Patienten mitgeteilt wurden, die 1 mg Rasagilin pro Tag erhielten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Orthostatische Hypotonie

In verblindeten placebokontrollierten Studien wurde von einem Patienten (0,3%) im Rasagilin-Arm (Studien zur Anwendung als

Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Grippe		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Hautkarzinom		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie		
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktion		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Halluzinationen*		Impulskontrollstörungen*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Apoplektischer Insult	Serotonin-Syndrom*, übermäßige Tagesschläfrigkeit und Episoden plötzlichen Einschlafens*
Augenerkrankungen		Konjunktivitis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel		
Herzerkrankungen		Angina pectoris	Myokardinfarkt	
Gefäßerkrankungen				Hypertonie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Blähungen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Dermatitis	Vesikulobullöser Ausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelschmerzen, Nackenschmerzen, Arthritis		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harndrang		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber, Unwohlsein		

* Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Tabelle 2

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Hautmelanom*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen*, anomale Träume	Verwirrungszustände	Impulskontrollstörungen*
Erkrankungen des Nervensystems	Dyskinesie	Dystonie, Karpaltunnelsyndrom, Gleichgewichtsstörung	Apoplektischer Insult	Serotonin-Syndrom*, übermäßige Tagesschläfrigkeit und Episoden plötzlichen Einschlafens*
Herzerkrankungen			Angina pectoris	
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie*		Hypertonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen, Mundtrockenheit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*		Arthralgie, Nackenschmerzen		
Untersuchungen		Gewichtsverlust		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Stürze		

* Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Zusatztherapie) und keinem der Patienten im Placebo-Arm eine schwere orthostatische Hypotonie berichtet. Darüber hinaus lassen Daten aus klinischen Studien vermuten,

dass eine orthostatische Hypotonie meist in den ersten zwei Monaten der Rasagilin-Behandlung auftritt und dazu neigt, mit der Zeit abzunehmen.

Hypertonie

Rasagilin ist ein selektiver MAO-B-Hemmer und bei der angezeigten Dosis (1 mg/Tag) nicht mit einer erhöhten Tyraminempfindlich-

Rasagilin AL 1 mg Tabletten

ALIUD PHARMA®

keit verbunden. In verblindeten placebokontrollierten Studien (Monotherapie und Zusatztherapie) wurde von keinem der Patienten im Rasagilin-Arm eine schwere Hypertonie berichtet. Seit der Markteinführung wurden bei Patienten, die Rasagilin einnahmen, Fälle von erhöhtem Blutdruck berichtet, einschließlich seltener schwerwiegender Fälle von hypertensiven Krisen in Verbindung mit der Aufnahme einer unbekannten Menge tyraminreicher Nahrung. Seit Markteinführung gab es einen Fall von erhöhtem Blutdruck bei einem Patienten, der den ophthalmischen Vasokonstriktor Tetrahydrozolinhydrochlorid anwendete während er Rasagilin einnahm.

Störungen der Impulskontrolle

In der placebokontrollierten Studie zur Anwendung als Monotherapie wurde ein Fall von Hypersexualität berichtet. Seit der Markteinführung wurden folgende Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit berichtet: zwanghaftes Verhalten, Kaufsucht, Dermatillomanie, dopaminerges Dysregulationssyndrom, Impulskontrollstörungen, impulsives Verhalten, Kleptomanie, Diebstahl, Zwangsgedanken, Zwangsstörungen, stereotypes Verhalten, Glücksspiel, Spielzwang, verstärkte Libido, Hypersexualität, psychosexuelle Störungen und unangemessenes Sexualverhalten. Die Hälfte der berichteten Fälle von Impulskontrollstörungen wurde als schwerwiegend eingestuft. Zum Zeitpunkt der Meldung waren lediglich Einzelfälle der berichteten Fälle noch nicht wieder abgeklungen.

Übermäßige Tagesschläfrigkeit und Episoden plötzlichen Einschlafens

Bei Patienten, die mit Dopaminagonisten behandelt werden und/oder unter dopaminergen Behandlungen sind, kann übermäßige Tagesschläfrigkeit (Hypersomnie, Lethargie, Sedierung, Schlafattacken, Somnolenz, plötzliches Einschlafen) auftreten. Ein ähnliches Muster von übermäßiger Tagesschläfrigkeit wurde seit der Markteinführung mit Rasagilin berichtet.

Es wurde von Fällen berichtet, in denen Patienten unter Rasagilin und anderen dopaminergen Arzneimitteln während der Verichtung von Alltagsaktivitäten eingeschlafen sind. Obwohl viele dieser Patienten während der Behandlung mit Rasagilin zusammen mit anderen dopaminergen Arzneimitteln von Somnolenz berichteten, gaben einige Patienten an, vor dem Ereignis keinerlei Warnzeichen wie z.B. übermäßige Schläfrigkeit bemerkt und sich unmittelbar vor dem Ereignis wach gefühlt zu haben. Einige dieser Ereignisse wurden mehr als ein Jahr nach Beginn der Behandlung berichtet.

Halluzinationen

Morbus Parkinson wird mit Symptomen wie Halluzinationen und Verwirrheitszuständen in Verbindung gebracht. Seit Markteinführung wurden diese Symptome auch bei Parkinson-Patienten beobachtet, die mit Rasagilin behandelt wurden.

Serotonin-Syndrom

In den klinischen Rasagilin-Studien war die gleichzeitige Behandlung mit Fluoxetin oder Fluvoxamin und Rasagilin nicht gestattet. Folgende Antidepressiva und Dosierungen

waren jedoch in den Rasagilin-Studien erlaubt: Amitriptylin ≤ 50 mg/Tag, Trazodon ≤ 100 mg/Tag, Citalopram ≤ 20 mg/Tag, Sertralin ≤ 100 mg/Tag und Paroxetin ≤ 30 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.5).

Seit Markteinführung wurde bei Patienten, die gleichzeitig mit Antidepressiva, Pethidin, Tramadol, Methadon oder Propoxyphen und Rasagilin behandelt wurden, von Fällen eines potenziell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms in Verbindung mit Agitiertheit, Verwirrungszuständen, Rigidität, Pyrexie und Myklonus berichtet.

Malignes Melanom

In placebokontrollierten klinischen Studien betrug die Inzidenz von Hautmelanomen 2/380 (0,5%) unter Rasagilin 1 mg als Zusatztherapie zu einer Behandlung mit Levodopa und 1/388 (0,3%) in der Placebogruppe. Seit der Markteinführung wurden weitere Fälle maligner Melanome berichtet. Diese Fälle wurden in allen Berichten als schwerwiegend eingestuft.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Symptome, die nach einer Überdosis Rasagilin in Dosisbereichen zwischen 3 mg und 100 mg berichtet wurden, beinhalteten Hypomanie, hypertensive Krise und Serotonin-Syndrom.

Eine Überdosis kann mit einer signifikanten Hemmung sowohl von MAO-A als auch von MAO-B verbunden sein. Im Rahmen einer Einzeldosis-Studie erhielten gesunde Freiwillige 20 mg pro Tag und in einer zehntägigen Studie erhielten gesunde Freiwillige 10 mg pro Tag. Die beobachteten Nebenwirkungen waren leichter oder mittelschwerer Natur und wiesen keinen Zusammenhang mit der Rasagilin-Behandlung auf. In einer Dosis-Eskalations-Studie an Patienten unter chronischer Levodopa-Therapie, die 10 mg Rasagilin pro Tag erhielten, wurden kardiovaskuläre Nebenwirkungen (einschließlich Hypertonie und orthostatische Hypotonie) berichtet, die nach Absetzen der Behandlung abklungen. Diese Symptome können jenen ähneln, die unter nicht-selektiven MAO-Hemmern beobachtet werden.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Falle einer Überdosis sind die Patienten zu überwachen, und es ist eine entsprechende symptomatische und unterstützende Therapie einzuleiten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anti-Parkinson-Mittel, Monoaminoxidase-B-Hemmer

ATC-Code: N04BD02

Wirkungsmechanismus

Es wurde nachgewiesen, dass Rasagilin ein starker, irreversibler selektiver MAO-B-Hemmer ist, der zu einem Anstieg der extrazellulären Dopamin-Spiegel im Striatum führen kann. Der erhöhte Dopamin-Spiegel und die resultierende erhöhte dopaminerge Aktivität vermitteln wahrscheinlich die am Modell einer dopaminergen motorischen Dysfunktion beobachteten günstigen Wirkungen von Rasagilin. 1-Aminoindan ist ein aktiver Hauptmetabolit und es ist kein MAO-B-Hemmer.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Rasagilin wurde in drei Studien nachgewiesen: als Monotherapie in der Studie I und in der Kombinationstherapie mit Levodopa in den Studien II und III.

Monotherapie

In der Studie I wurden 404 Patienten randomisiert der Behandlung mit Placebo (138 Patienten), Rasagilin 1 mg/Tag (134 Patienten) oder Rasagilin 2 mg/Tag (132 Patienten) zugeteilt und 26 Wochen lang behandelt; ein arzneilich wirksames Vergleichspräparat wurde nicht angewendet.

In dieser Studie war der primäre Zielparame-ter für die Wirksamkeit die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des Gesamtscores der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, Teile I–III). Der Unterschied zwischen der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 26/Studienende (LOCF = Last Observation Carried Forward) war statistisch signifikant (UPDRS, Teile I–III: für Rasagilin 1 mg im Vergleich zu Placebo $-4,2$, 95% KI $[-5,7, -2,7]$; $p < 0,0001$; für Rasagilin 2 mg im Vergleich zu Placebo $-3,6$, 95% KI $[-5,0, -2,1]$; $p < 0,0001$), UPDRS Motor, Teil II: für Rasagilin 1 mg im Vergleich zu Placebo $-2,7$, 95% KI $[-3,87, -1,55]$, $p < 0,0001$; für Rasagilin 2 mg im Vergleich zu Placebo $-1,68$, 95% KI $[-2,85, -0,51]$, $p = 0,0050$). Die Wirkung war offensichtlich, obgleich das Ausmaß der Wirkung in dieser Patientenpopulation mit leichter Erkrankung geringfügig war.

Es fand sich eine signifikante und günstige Wirkung in Bezug auf die Lebensqualität (beurteilt anhand der PD-QUALIF-Skala).

Zusatztherapie

In Studie II wurden die Patienten randomisiert der Behandlung mit Placebo (229 Patienten) oder mit Rasagilin 1 mg pro Tag (231 Patienten) oder der Behandlung mit dem Catechol-O-Methyltransferase-(COMT)-Hemmer Entacapone, 200 mg zusammen mit festgelegten Dosen von Levodopa (LD)/Decarboxylase-Hemmer (227 Patienten) zugeteilt und 18 Wochen lang behandelt.

In Studie III wurden die Patienten randomisiert der Behandlung mit Placebo (159 Patienten), Rasagilin 0,5 mg pro Tag (164 Patienten) oder Rasagilin 1 mg pro Tag

(149 Patienten) zugeordnet und 26 Wochen lang behandelt.

In beiden Studien war der primäre Zielparameter für die Wirksamkeit die Veränderung der durchschnittlichen Anzahl Stunden, die während des Tages im „OFF“-Stadium verbracht wurden, zwischen Ausgangswert und Behandlungsperiode (ermittelt aus „24-Stunden“-Tagebüchern, die an jeweils 3 Tagen vor jeder Studienvisite ausgefüllt wurden).

In Studie II betrug die mittlere Differenz in Bezug auf die Anzahl Stunden, die im „OFF“-Stadium verbracht wurden, im Vergleich zu Placebo $-0,78$ h, 95% KI $[-1,18, -0,39]$, $p = 0,0001$. Die durchschnittliche tägliche Gesamtabnahme der „OFF“-Zeit in der Entacapone-Gruppe ($-0,80$ h, 95% KI $[-1,20, -0,41]$, $p < 0,0001$) war derjenigen in der mit Rasagilin 1 mg behandelten Gruppe ähnlich. In Studie III betrug die mittlere Differenz im Vergleich zu Placebo $-0,94$ h, 95% KI $[-1,36, -0,51]$, $p < 0,0001$. Auch in der mit Rasagilin 0,5 mg behandelten Gruppe kam es zu einer statistisch signifikanten Besserung gegenüber Placebo, das Ausmaß der Besserung war jedoch geringer. Die Robustheit der Ergebnisse für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde durch eine Reihe zusätzlicher statistischer Modelle bestätigt und an drei Kollektiven (ITT, nach Protokoll und die Studie beendende Patienten) nachgewiesen.

Zu den sekundären Zielparametern für die Wirksamkeit zählten die Gesamtbeurteilung der Besserung durch den Studienarzt, die Scores der Subskala der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) im „OFF“-Stadium und das motorische UPDRS-Ergebnis in der „ON“-Phase. Rasagilin zeigte einen im Vergleich zu Placebo statistisch signifikanten Nutzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Rasagilin wird rasch resorbiert und erreicht innerhalb von ca. 0,5 Stunden maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}). Die absolute Bioverfügbarkeit einer Rasagilin-Einzeldosis beträgt ca. 36%.

Nahrung hat keinen Einfluss auf die T_{max} von Rasagilin, wenn auch C_{max} und Exposition (AUC) um rund 60% bzw. 20% vermindert sind, wenn das Arzneimittel zusammen mit einer sehr fettreichen Mahlzeit eingenommen wird. Da die AUC nicht wesentlich beeinflusst wird, kann Rasagilin mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis Rasagilin beträgt 243 l. Nach einer oralen Einzeldosis von 14 C-markiertem Rasagilin beträgt die Plasmaproteinbindung ungefähr 60 bis 70%.

Biotransformation

Vor der Ausscheidung wird Rasagilin fast vollständig in der Leber metabolisiert. Der Stoffwechsel von Rasagilin verläuft über zwei Hauptwege: N-Dealkylierung und/oder Hydroxylierung, wobei 1-Aminoindan, 3-Hydroxy-N-propargyl-1-aminoindan und 3-Hydroxy-1-aminoindan entstehen.

In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass beide Stoffwechselwege von Rasagilin vom Cytochrom-P450-System abhängig sind und CYP1A2 das hauptsächlich am Rasagilin-Metabolismus beteiligte Isoenzym ist. Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass die Konjugation von Rasagilin und seinen Metaboliten ebenfalls ein wichtiger Eliminationsweg ist, wobei Glucuronide gebildet werden. Experimente *ex vivo* und *in vitro* zeigten, dass Rasagilin wichtige CYP450-Enzyme weder hemmt noch induziert (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Nach oraler Gabe von 14 C-markiertem Rasagilin erfolgt die Elimination in erster Linie über den Harn (62,6%) und in zweiter Linie über die Faeces (21,8%); insgesamt wurden über einen Zeitraum von 38 Tagen 84,4% der Dosis wiedergefunden. Weniger als 1% Rasagilin wird unverändert über den Harn ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Rasagilin zeigt bei Parkinson-Patienten im Bereich von 0,5–2 mg ein Dosis-lineares pharmakokinetisches Verhalten. Seine terminale Halbwertszeit beträgt 0,6–2 Stunden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion waren AUC und C_{max} um 80% bzw. 38% erhöht. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung wiesen einen Anstieg der AUC und C_{max} um 568% bzw. 83% auf (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die pharmakokinetischen Parameter von Rasagilin waren bei Patienten mit leicht (CLcr 50–80 ml/min) bzw. mittelschwer (CLcr 30–49 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion denjenigen von gesunden Personen vergleichbar.

Ältere Patienten

Das Alter hat nur geringfügigen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rasagilin bei älteren Patienten (>65 Jahre) (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Rasagilin wies *in vivo* und in verschiedenen *In-vitro*-Testsystemen anhand von Bakterien oder Hepatozyten kein genotoxisches Potenzial auf. Bei Vorliegen einer metabolischen Aktivierung induzierte Rasagilin eine Zunahme von Chromosomenaberrationen bei Konzentrationen mit übermäßiger Zytotoxizität, die unter klinischen Anwendungsbedingungen nicht erreichbar sind.

Rasagilin war bei Ratten bei einer systemischen Exposition, die dem 84- bis 339-Fachen der erwarteten Plasmaexpositionen beim Menschen bei einer Dosierung von 1 mg/Tag entsprach, nicht karzinogen. Bei Mäusen wurden bei systemischen Expositionen, die dem 144- bis 213-Fachen der erwarteten Plasmaexposition beim Men-

schen bei einer Dosierung von 1 mg/Tag entsprachen, erhöhte Inzidenzen kombinierter bronchiolärer/alveolärer Adenome und/oder Karzinome beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Povidon K 30
Phosphorsäure 85%
Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA-Aluminium-PVC-Aluminium-Blistertpackung.

Originalpackung mit 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

94584.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. Februar 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
29. Juli 2020

10. Stand der Information

Januar 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin