

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasagilina Mylan 1 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 1 mg de tartarato de rasagilina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos brancos a esbranquiçados, oblongos (aproximadamente 11,5 mm x 6 mm), biconvexos, com as gravações “R9SE” numa das faces e “1” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rasagilina Mylan está indicado para o tratamento da doença de Parkinson de origem idiopática em monoterapia (sem levodopa) ou em terapia adjuvante (com levodopa) em doentes com flutuações de fim de dose.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A rasagilina é administrada por via oral, numa dose de 1 mg uma vez por dia, com ou sem levodopa.

Idosos

Não são necessárias alterações de dose nos doentes idosos.

Compromisso hepático

O uso de rasagilina em doentes com compromisso hepático grave é contraindicado (ver secção 4.3). O uso de rasagilina em doentes com compromisso hepático moderado deve ser evitado. Deve haver precaução no início do tratamento com rasagilina em doentes com compromisso hepático ligeiro. Em caso de progressão do compromisso hepático ligeiro para moderado, a administração de rasagilina deve ser interrompida (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não são necessárias alterações de dose no compromisso renal.

População pediátrica

A rasagilina não é recomendada para utilização em crianças e adolescentes devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Modo de administração

Via oral.

A rasagilina pode ser tomada com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (listados na secção 6.1).

Tratamento concomitante com outros inibidores da monoamino oxidase (MAO) (incluindo medicamentos ou produtos naturais sem prescrição ex.: hipericão) ou petidina (ver secção 4.5). Devem decorrer, pelo menos, 14 dias entre a interrupção da rasagilina e o início do tratamento com inibidores da MAO ou petidina.

Compromisso hepático grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O uso concomitante de rasagilina e fluoxetina ou fluvoxamina deve ser evitado (ver secção 4.5). Devem decorrer pelo menos 5 semanas entre a interrupção da fluoxetina e o início do tratamento com rasagilina. Devem decorrer pelo menos 14 dias entre a interrupção de rasagilina e o início do tratamento com fluoxetina ou fluvoxamina.

Podem ocorrer Distúrbios do Controlo de Impulsos (DCIs) em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou tratamentos dopaminérgicos. Também foram recebidas notificações semelhantes de DCIs pós-comercialização com rasagilina. Os doentes devem ser regularmente monitorizados para o desenvolvimento de distúrbios do controlo de impulsos. Doentes e cuidadores devem tomar conhecimento dos sintomas comportamentais dos distúrbios do controlo de impulsos que foram observados em doentes tratados com rasagilina, incluindo casos de compulsões, pensamentos obsessivos, jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, comportamento impulsivo e gastos ou compras compulsivas.

Visto que a rasagilina potencia os efeitos da levodopa, os efeitos adversos da levodopa podem ser aumentados e a discinesia pré-existente exacerbada. Diminuir a dose de levodopa poderá melhorar este efeito adverso.

Existiram notificações de efeitos hipotensivos quando a rasagilina foi tomada concomitantemente com levodopa. Devido a problemas existentes na marcha, os doentes com doença de Parkinson são particularmente vulneráveis aos efeitos adversos de hipotensão.

O uso concomitante de rasagilina e dextrometorfano ou simpaticomiméticos, tais como os incluídos em descongestionantes nasais e orais, ou medicamentos usados no tratamento da constipação contendo efedrina ou pseudoefedrina não é recomendado (ver secção 4.5).

A ocorrência de casos de melanoma, durante o programa de desenvolvimento clínico, levou a considerar a possibilidade de associação com rasagilina. Os dados recolhidos sugerem que a doença de Parkinson, e não um medicamento em particular, está associada com um risco mais elevado de cancro de pele (não exclusivamente melanoma). Qualquer suspeita de lesão cutânea deve ser avaliada por um especialista.

Deve haver precaução no início do tratamento com rasagilina em doentes com compromisso hepático ligeiro. O uso de rasagilina em doentes com compromisso hepático moderado deve ser evitado. Em caso de progressão do compromisso hepático ligeiro para moderado, a rasagilina deve ser interrompida (ver secção 5.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Existe um número de interações conhecidas entre os inibidores da MAO não seletivos e outros medicamentos.

A rasagilina não pode ser administrada com outros inibidores da MAO (incluindo medicamentos ou produtos naturais sem prescrição ex.: hipericão) pois pode haver risco de inibição da MAO não seletiva o que pode levar a crises hipertensivas (ver secção 4.3).

Foram relatadas reações adversas graves com o uso concomitante de petidina e inibidores da MAO incluindo também outro inibidor seletivo da MAO-B. A administração concomitante de rasagilina e petidina está contraindicada (ver secção 4.3).

Foram relatadas interações medicamentosas com inibidores da MAO no uso concomitante de fármacos simpaticomiméticos. Assim, tendo em consideração a atividade inibitória da MAO da rasagilina, o uso concomitante de rasagilina e simpaticomiméticos, tais como os incluídos em descongestionantes nasais e orais, ou medicamentos usados no tratamento da constipação contendo efedrina ou pseudoefedrina, não é recomendado (ver secção 4.4).

Têm sido relatadas interações medicamentosas com a administração concomitante de dextrometorfano e inibidores não seletivos da MAO. Desta forma, e tendo em consideração a atividade inibitória da MAO da rasagilina, a administração concomitante de rasagilina e dextrometorfano não é recomendada (ver secção 4.4).

O uso concomitante de rasagilina e fluoxetina ou fluvoxamina deve ser evitado (ver secção 4.4).

Relativamente ao uso concomitante de rasagilina com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs)/ inibidores seletivos da recaptção da serotonina-norepinefrina (ISRNs) em ensaios clínicos ver secção 4.8.

Foram relatadas reações adversas graves com o uso concomitante de ISRSs, ISRNs, antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos e inibidores da MAO. Assim, tendo em consideração a atividade inibitória da MAO da rasagilina, os antidepressivos devem ser administrados com precaução.

Nos doentes de Parkinson, que fazem levodopa em tratamento prolongado como terapia adjuvante, não houve efeito clinicamente significativo do tratamento com levodopa na depuração da rasagilina.

Estudos de metabolismo *in vitro* indicaram o citocromo P450 1A2 (CYP1A2) como a principal enzima responsável pelo metabolismo da rasagilina. A coadministração da rasagilina e ciprofloxacina (um inibidor do CYP1A2) aumentou 83% a AUC da rasagilina. A coadministração da rasagilina e teofilina (um substrato do CYP1A2) não afetou a farmacocinética de qualquer das substâncias. Assim, inibidores potentes do CYP1A2 podem alterar os níveis plasmáticos da rasagilina e devem ser administrados com precaução.

Em doentes fumadores, há risco dos níveis plasmáticos de rasagilina poderem diminuir, devido à indução da enzima metabolizadora CYP1A2.

Estudos *in vitro* demonstraram que a rasagilina numa concentração de 1 µg/ml (equivalente a um nível que é 160 vezes a média da C_{max} ~ 5,9-8,5 ng/ml nos doentes de Parkinson após 1 mg de rasagilina em doses múltiplas) não inibiu as isoenzimas do citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP4A. Estes resultados indicam que é pouco provável que as concentrações terapêuticas da rasagilina causem interferência clinicamente significativa com substratos destas enzimas.

A administração concomitante de rasagilina e entacapone aumentou a depuração oral da rasagilina em 28%.

Interação tiramina/rasagilina: Resultados de 5 estudos de estimulação com tiramina (em voluntários e doentes de Parkinson), juntamente com resultados de monitorizações de pressão arterial, efetuadas em ambulatório, após as refeições (de 464 doentes tratados com 0,5 ou 1 mg/dia de rasagilina ou placebo como terapia adjuvante de levodopa durante 6 meses sem restrições de tiramina), e o facto de não

haver interações de tiramina/rasagilina reportadas em estudos clínicos efetuados sem restrições de tiramina, indicam que a rasagilina pode ser usada com segurança sem restrições de tiramina na dieta.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

No que respeita a rasagilina, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ela expostas. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). É necessário precaução na administração de rasagilina a mulheres que estão a amamentar.

Amamentação

Dados experimentais indicam que a rasagilina inibe a secreção de prolactina e, portanto, pode inibir a lactação. Não é conhecido se a rasagilina é excretada no leite humano. É necessária precaução na administração de rasagilina a mulheres que estão a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser advertidos quanto à condução de máquinas perigosas, incluindo veículos motorizados, até que estejam razoavelmente seguros de que a rasagilina não os afeta negativamente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No programa clínico da rasagilina um total de 1361 doentes foi tratado com rasagilina, o correspondente a 3076,4 doentes ano. Num estudo em dupla ocultação controlado com placebo, 529 doentes foram tratados com rasagilina 1 mg/dia, correspondendo a 212 doentes ano e 539 doentes receberam placebo, correspondendo a 213 doentes ano.

Monoterapia

A lista seguinte inclui reações adversas que foram relatadas com incidência mais elevada em estudos controlados com placebo em doentes que receberam 1 mg/dia de rasagilina (grupo de rasagilina n = 149, grupo de placebo n = 151).

Tabela de reações adversas

As reações adversas com pelo menos 2% de diferença relativamente ao placebo estão marcadas a *itálico*.

Entre parêntesis está indicada a incidência da reação adversa (% de doentes) no grupo de rasagilina vs. placebo, respetivamente.

As reações adversas estão classificadas sob designações de frequência, de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raras ($< 1/10\ 000$).

<u>Infeções e infestações</u>
Frequentes: <i>influenza (4,7% vs. 0,7%)</i>
<u>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)</u>
Frequentes: carcinoma cutâneo (1,3% vs. 0,7%)
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>
Frequentes: leucopenia (1,3% vs. 0%)

<u>Doenças do sistema imunitário</u> Frequentes: alergia (1,3% vs. 0,7%)
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u> Pouco frequentes: apetite diminuído (0,7% vs. 0%)
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u> Frequentes: <i>depressão</i> (5,4% vs. 2%), alucinações (1,3% vs. 0,7%)
<u>Doenças do sistema nervoso</u> Muito frequentes: <i>cefaleia</i> (14,1% vs. 11,9%) Pouco frequentes: acidente vascular cerebral (0,7% vs. 0%)
<u>Afeções oculares</u> Frequentes: <i>conjuntivite</i> (2,7% vs. 0,7%)
<u>Afeções do ouvido e do labirinto</u> Frequentes: vertigens (2,7% vs. 1,3%)
<u>Cardiopatias</u> Frequentes: angina de peito (1,3% vs. 0%) Pouco frequentes: enfarte do miocárdio (0,7% vs. 0%)
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u> Frequentes: <i>rinite</i> (3,4% vs. 0,7%)
<u>Doenças gastrointestinais</u> Frequentes: flatulência (1,3% vs. 0%)
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u> Frequentes: <i>dermatite</i> (2,0% vs. 0%) Pouco frequentes: erupção cutânea vesiculobulhosa (0,7% vs. 0%)
<u>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u> Frequentes: <i>dores musculoesqueléticas</i> (6,7% vs. 2,6%), <i>dores no pescoço</i> (2,7% vs. 0%), artrite (1,3% vs. 0,7%)
<u>Doenças renais e urinárias</u> Frequentes: incontinência urinária (1,3% vs. 0,7%)
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u> Frequentes: febre (2,7% vs. 1,3%), <i>mal-estar geral</i> (2% vs. 0%)

Terapia adjuvante

A lista seguinte inclui reações adversas que foram relatadas com incidência mais elevada em estudos controlados com placebo em doentes que receberam 1 mg/dia de rasagilina (grupo de rasagilina n = 380, grupo de placebo n = 388). Entre parêntesis está indicada a incidência da reação adversa (% de doentes) no grupo de rasagilina vs. placebo, respetivamente. As reações adversas com pelo menos 2% de diferença relativamente ao placebo estão marcadas a *itálico*.

As reações adversas estão classificadas sob designações de frequência, de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$).

<u>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)</u> Pouco frequentes: melanoma cutâneo (0,5% vs. 0,3%)
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u> Frequentes: apetite diminuído (2,4% vs. 0,8%)
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u> Frequentes: alucinações (2,9% vs. 2,1%), sonhos anómalos (2,1% vs. 0,8%) Pouco frequentes: confusão (0,8% vs. 0,5%)
<u>Doenças do sistema nervoso</u> Muito frequentes: <i>discinesia</i> (10,5% vs. 6,2%) Frequentes: distonia (2,4% vs. 0,8%), síndrome do túnel cárpico (1,3% vs. 0%), perturbação do equilíbrio (1,6 % vs. 0,3%) Pouco frequentes: acidente vascular cerebral (0,5% vs. 0,3%)
<u>Cardiopatias</u> Pouco frequentes: angina de peito (0,5% vs. 0%)

<u>Vasculopatias</u> Frequentes: <i>hipotensão ortostática</i> (3,9% vs. 0,8%)
<u>Doenças gastrointestinais</u> Frequentes: <i>dores abdominais</i> (4,2% vs. 1,3%), <i>obstipação</i> (4,2% vs. 2,1%), <i>náuseas e vômitos</i> (8,4% vs. 6,2%), <i>boca seca</i> (3,4% vs. 1,8%)
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u> Frequentes: <i>erupção cutânea</i> (1,1% vs. 0,3%)
<u>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u> Pouco frequentes: <i>artralgia</i> (2,4% vs. 2,1%), <i>dores no pescoço</i> (1,3% vs. 0,5%)
<u>Exames complementares de diagnóstico</u> Frequentes: <i>redução de peso</i> (4,5% vs. 1,5%)
<u>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</u> Frequentes: <i>quedas</i> (4,7% vs. 3,4%)

Descrição de reações adversas selecionadas

A doença de Parkinson está associada a sintomas de alucinações e confusão. Na experiência pós-comercialização, estes sintomas têm sido também observados em doentes de Parkinson tratados com rasagilina.

É conhecida a ocorrência de reações adversas graves com o uso concomitante de ISRSs, ISRNs, antidepressivos tricíclicos/tetracíclicos e inibidores da MAO. No período pós-comercialização, foram relatados por doentes tratados com antidepressivos/ISRNs concomitantemente com rasagilina casos de síndrome serotoninérgico associados a agitação, confusão, rigidez, pirexia e mioclonia.

Os ensaios clínicos de rasagilina não permitiram o uso concomitante de fluoxetina ou fluvoxamina com rasagilina, mas os seguintes antidepressivos e dosagens foram permitidos nos referidos ensaios: amitriptilina ≤ 50 mg/dia, trazodona ≤ 100 mg/dia, citalopram ≤ 20 mg/dia, sertralina ≤ 100 mg/dia, e paroxetina ≤ 30 mg/dia. Não se verificaram casos de síndrome serotoninérgico no programa clínico da rasagilina no qual 115 doentes foram expostos concomitantemente a rasagilina e tricíclicos e 141 doentes foram expostos a rasagilina e ISRSs/ SNRIs.

No período pós-comercialização, foram relatados casos de pressão sanguínea elevada, incluindo casos raros de crise hipertensiva associada a ingestão de quantidades desconhecidas de alimentos ricos em tiramina, em doentes tratados com rasagilina.

Com inibidores da MAO têm sido verificadas notificações de interações com o uso concomitante de medicamentos simpaticomiméticos.

No período pós-comercialização, verificou-se um caso de pressão sanguínea elevada num doente a utilizar o vasoconstritor oftálmico cloridrato de tetra-hidrozolina concomitantemente com o uso de rasagilina.

Distúrbios do controlo de impulsos

Jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, gastos ou compras compulsivas, consumo exagerado de comida e alimentação compulsiva podem ocorrer em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos. Um padrão semelhante de distúrbios do controlo de impulsos foi notificado pós-comercialização com a rasagilina, que também inclui compulsões, pensamentos obsessivos e comportamento impulsivo (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas notificados após sobredosagem de rasagilina para doses entre 3 mg e 100 mg incluíam disforia, hipomania, crise hipertensiva e síndrome serotoninérgica.

A sobredosagem pode estar associada à inibição significativa tanto da MAO-A como da MAO-B. Num estudo de dose única, voluntários saudáveis receberam 20 mg/dia e num estudo de 10 dias, voluntários saudáveis receberam 10 mg/dia. Os acontecimentos adversos foram ligeiros ou moderados e não estiveram relacionados com o tratamento com rasagilina. Num estudo de titulação da dose, em doentes em tratamento prolongado com levodopa, tratados com 10 mg/dia de rasagilina, houve relatos de reações indesejáveis cardiovasculares (incluindo hipertensão e hipotensão postural) que recuperaram após a descontinuação do tratamento. Estes sintomas assemelham-se aos observados com os inibidores não seletivos da MAO.

Monitorização

Não há antídoto específico. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados e deve ser instituída terapêutica sintomática e de suporte adequada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos anti-Parkinsonianos, Inibidores da Monoamino oxidase-B, código ATC: N04BD02

Mecanismo de ação

A rasagilina demonstrou ser um potente e irreversível inibidor seletivo da MAO-B, que pode causar um aumento nos níveis de dopamina extracelulares no estriado. O elevado nível de dopamina e subsequente aumento da atividade dopaminérgica parecem mediar os efeitos benéficos da rasagilina observados nos modelos de disfunção motora dopaminérgica.

O 1-aminoindano é um metabolito principal ativo e não é inibidor da MAO-B.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia da rasagilina foi estabelecida em três estudos: no estudo I como monoterapia e como terapia adjuvante da levodopa nos estudos II e III.

Monoterapia

No estudo I, 404 doentes foram randomizados para placebo (138 doentes), rasagilina 1 mg/dia (134 doentes) ou rasagilina 2 mg/dia (132 doentes) e foram tratados durante 26 semanas, não tendo sido utilizado um comparador ativo.

Neste estudo, a medida de eficácia primária foi a alteração da linha de base na pontuação total da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS, partes I-III). A diferença entre a alteração média da linha de base na semana 26/final (LOCF, *Last Observation Carried Forward*) foi estatisticamente significativa (UPDRS, partes I-III: para rasagilina 1 mg comparada com o placebo -4,2, 95% CI [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$; para rasagilina 2 mg comparada com o placebo -3,6, 95% CI [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$), UPDRS Motora, parte II: para rasagilina 1mg comparada com o placebo -2,7, 95% CI [-3,87, -1,55]; $p < 0,0001$; para rasagilina 2 mg comparada com o placebo -1,68, 95% CI [-2,85, -0,51], $p=0,0050$). O efeito foi evidente, apesar da sua magnitude ter sido modesta na população de doentes com a doença

ligeira. Houve um efeito significativo e benéfico na qualidade de vida (como avaliado pela escala PD-QUALIF).

Terapia adjuvante

No estudo II, os doentes foram randomizados para receber placebo (229 doentes), rasagilina 1 mg/dia (231 doentes) ou o inibidor da catecol-O-metil transferase (COMT), entacapona, 200 mg (227 doentes), tomados juntamente com doses programadas de levodopa (LD)/inibidor da descarboxilase e foram tratados durante 18 semanas. No estudo III, os doentes foram randomizados para receber placebo (159 doentes), rasagilina 0,5 mg/dia (164 doentes) ou rasagilina 1 mg/dia (149 doentes), e foram tratados durante 26 semanas.

Em ambos os estudos, a medida de eficácia primária foi a alteração da linha de base no período de tratamento para o número médio de horas que foram passadas em estado “OFF” durante o dia (determinado a partir dos diários de 24h dos doentes completados nos 3 dias anteriores a cada visita de avaliação).

No estudo II, a diferença média no número de horas passadas no estado “OFF” comparado com o placebo foi de -0,78h, 95% CI [-1,18, -0,39], $p=0,0001$. A diminuição média diária total no tempo “OFF” foi similar no grupo de entacapona (-0,80h, 95% CI [-1,20, -0,41], $p<0,0001$) e no observado no grupo de rasagilina 1 mg. No estudo III, a diferença média comparada com o placebo foi de -0,94h, 95% CI [-1,36, -0,51], $p<0,0001$. Houve também uma melhoria estatisticamente significativa relativamente ao placebo com o grupo da rasagilina 0,5 mg, ainda que a magnitude da melhoria tenha sido menor. A robustez dos resultados para o endpoint de eficácia primária foi confirmada por uma bateria de modelos estatísticos adicionais e foi demonstrada em três coortes (ITT, por protocolo e completados).

As medidas de eficácia secundária incluem a avaliação global da melhoria pelo avaliador, pela pontuação na subescala *Activities of Daily Living* (ADL) em estado “OFF” e UPDRS motora em estado “ON”. A rasagilina produziu um benefício estatisticamente significativo quando comparada com o placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A rasagilina é rapidamente absorvida, atingindo o pico de concentração plasmática (C_{max}) em aproximadamente 0,5 horas. A biodisponibilidade absoluta de uma dose única de rasagilina é cerca de 36%. Os alimentos não alteram o T_{max} da rasagilina, embora a C_{max} e a exposição (AUC) diminuam cerca de 60% e 20%, respetivamente, quando o fármaco é administrado juntamente com uma refeição de elevado teor lipídico. Como a AUC não é substancialmente afetada, a rasagilina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume médio de distribuição após uma dose única intravenosa de rasagilina é de 243 L.

A ligação às proteínas plasmáticas após uma dose oral única de ^{14}C -rasagilina é de aproximadamente 60 a 70%.

Biotransformação

A rasagilina sofre uma biotransformação quase completa ao nível do fígado, antes de ser excretada. O metabolismo da rasagilina processa-se por duas vias principais: N-desalquilação e/ou hidroxilação para formar: 1-aminoindano, 3-hidroxi-N-propargil-1-aminoindano e 3-hidroxi-1-aminoindano. Ensaios experimentais *in vitro* indicam que ambas as vias do metabolismo da rasagilina são dependentes do sistema do citocromo P450, com a CYP1A2 como principal iso-enzima envolvida neste metabolismo. A conjugação da rasagilina e dos seus metabolitos foi considerada como sendo a principal via de eliminação para formar glucoronidos.

Eliminação

Após uma administração oral de ^{14}C -rasagilina, a eliminação ocorreu principalmente por via urinária (62,6%) e secundariamente por via fecal (21,8%) com uma recuperação total de 84,4% da dose num período de 38 dias. Menos de 1% de rasagilina foi excretado inalterado na urina.

Linearidade

A farmacocinética da rasagilina é linear com doses superiores ao intervalo 0,5-2 mg. A sua semivida terminal é de 0,6-2h.

Características nos doentes

Compromisso hepático: Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, a AUC e C_{\max} sofreram um aumento de 80% e 38%, respetivamente. Em indivíduos com compromisso hepático moderado, a AUC e C_{\max} aumentaram 568% e 83%, respetivamente (ver secção 4.4).

Compromisso renal: As características farmacocinéticas da rasagilina em indivíduos com compromisso renal ligeira (Cl_{cr} 50-80 ml/min) e moderada (Cl_{cr} 30-49 ml/min) são semelhantes às que se observam em indivíduos saudáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva.

A Rasagilina não apresentou um potencial genotóxico *in vivo* e em vários sistemas *in vitro* utilizando bactérias ou hepatócitos. Na presença de ativação metabólica, a rasagilina induziu um aumento de aberrações cromossómicas em concentrações com citotoxicidade excessiva que são inatingíveis nas condições de uso clínico.

A rasagilina não foi carcinogénica em ratos com exposição sistémica 84-339 vezes a exposição plasmática esperada em seres humanos a 1 mg/dia. Em ratinhos, incidências aumentadas de adenoma brônquico/alveolar combinado e/ou carcinoma foram observadas em exposições sistémicas 144-213 vezes a exposição plasmática esperada em seres humanos a 1 mg/dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose, microcristalina
Ácido tartárico
Amido de milho
Amido, pré-gelificado de milho
Talco
Ácido esteárico

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens blister OPA/Al/PVC/Al. de 7, 10, 28, 30, 100 ou 112 comprimidos.

Embalagens blister PVC/PVDC/Al. de 7, 10, 28, 30, 100 ou 112 comprimidos.

Embalagens blister PVC/PVDC/Al perfuradas de dose unitária de 7 × 1, 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 100 × 1 ou 112 × 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan S.A.S.
117, Allée des Parcs,
69800 Saint-Priest
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(eis) pela liberação do lote

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Hungria

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES relativas À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGENS *BLISTER*

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasagilina Mylan 1 mg comprimidos
rasagilina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 1 mg de tartarato de rasagilina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

7 comprimidos
10 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
100 comprimidos
112 comprimidos
7 × 1 comprimidos
10 × 1 comprimidos
28 × 1 comprimidos
30 × 1 comprimidos
100 × 1 comprimidos
112 × 1 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan S.A.S.
117, Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rasagilina Mylan

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS *BLISTER*

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasagilina Mylan 1 mg comprimidos
rasagilina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan S.A.S.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Rasagilina Mylan 1 mg comprimidos rasagilina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Rasagilina Mylan e para que é utilizada
2. O que precisa de saber antes de tomar Rasagilina Mylan
3. Como tomar Rasagilina Mylan
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Rasagilina Mylan
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rasagilina Mylan e para que é utilizada

Rasagilina Mylan é utilizada no tratamento da doença de Parkinson. Pode ser utilizada com ou sem levodopa (outro medicamento que é utilizado no tratamento da doença de Parkinson).

Com a doença de Parkinson, há perda de células que produzem dopamina no cérebro. A dopamina é um químico presente no cérebro, envolvido no controlo dos movimentos. Rasagilina Mylan ajuda a aumentar e manter os níveis de dopamina no cérebro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rasagilina Mylan

Não tome Rasagilina Mylan

- se tem alergia à rasagilina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem problemas de fígado graves.

Não tome os seguintes medicamentos enquanto está a tomar Rasagilina Mylan:

- inibidores da monoamino oxidase (MAO) (por exemplo, para o tratamento da depressão ou da doença de Parkinson, ou utilizados para qualquer outra indicação), incluindo medicamentos ou produtos naturais sem prescrição ex.: hipericão.
- petidina (um potente analgésico)

Deve esperar pelo menos 14 dias após parar o tratamento com Rasagilina Mylan e iniciar o tratamento com inibidores da MAO ou petidina.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Rasagilina Mylan.

- se tem **problemas de fígado ligeiros a moderados**;
- se tiver quaisquer **alterações na pele** suspeitas.

Crianças e adolescentes

Rasagilina Mylan não é recomendada a indivíduos com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Rasagilina Mylan

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou possa vir a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, ou se fuma ou pretende deixar de fumar.

Aconselhe-se junto do seu médico antes de tomar qualquer dos seguintes medicamentos juntamente com Rasagilina Mylan:

- certos antidepressivos (inibidores seletivos da recaptção de serotonina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina-noradrenalina, antidepressivos tricíclicos ou tetracíclicos)
- o antibiótico ciprofloxacina usado contra infeções
- o antitússico dextrometorfano
- simpaticomiméticos tais como os presentes nas gotas oculares, nos descongestionantes nasais e orais e medicamentos usados na constipação contendo efedrina ou pseudoefedrina.

O uso de Rasagilina Mylan juntamente com antidepressivos contendo fluoxetina ou fluvoxamina deve ser evitado.

Se estiver a iniciar o tratamento com Rasagilina Mylan, deve aguardar pelo menos 5 semanas após parar o tratamento com fluoxetina.

Se estiver a iniciar o tratamento com fluoxetina ou fluvoxamina, deve aguardar pelo menos 14 dias após parar o tratamento com Rasagilina Mylan.

Informe o seu médico se você ou a sua família/cuidador notar que você está a desenvolver comportamentos fora do comum nos quais não consegue resistir ao impulso, desejo ou ânsia de desenvolver determinadas atividades prejudiciais ou nocivas para si ou para os outros. Estes são chamados distúrbios do controlo de impulsos. Em doentes a tomar Rasagilina Mylan e/ou outros medicamentos usados no tratamento da doença de Parkinson foram observados comportamentos tais como compulsões, pensamentos obsessivos, jogo viciante, gastos excessivos, comportamentos impulsivos e desejo sexual anormalmente elevado ou um aumento dos pensamentos ou sensações sexuais. O seu médico poderá ter de ajustar ou parar a sua dose.

Rasagilina Mylan com alimentos e bebidas

Rasagilina Mylan pode ser tomada com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Aconselhe-se com o seu médico antes de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar Rasagilina Mylan

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é 1 comprimido de 1 mg uma vez por dia, por via oral. Rasagilina Mylan pode ser tomada com ou sem alimentos.

Se tomar mais Rasagilina Mylan do que deveria

Se pensa que pode ter tomado demasiados comprimidos de Rasagilina Mylan, contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente. Leve a embalagem de Rasagilina Mylan para mostrar ao seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Rasagilina Mylan

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte normalmente, à hora estipulada.

Se parar de tomar Rasagilina Mylan

Não pare de tomar Rasagilina Mylan sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como os todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Têm sido relatados os seguintes efeitos secundários em ensaios clínicos controlados com placebo:

A frequência dos efeitos secundários possíveis listados abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
- Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)
- Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)
- Desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Muito frequentes

- movimentos anómalos (discinesia)
- dores de cabeça

Frequentes

- dores abdominais
- quedas
- alergia
- febre
- gripe (influenza)
- sensação generalizada de mal-estar
- dores no pescoço
- dores no peito (angina de peito)
- pressão sanguínea baixa ao levantar-se, com sintomas como tonturas/ sensação de desmaio (hipotensão ortostática)
- apetite reduzido
- prisão de ventre
- secura de boca
- náuseas e vômitos
- flatulência
- resultados anómalos em análises sanguíneas (leucopenia)
- dores nas articulações (artralgia)
- dores musculoesqueléticas
- inflamação das articulações (artrite)
- dormência e fraqueza muscular da mão (síndrome do túnel cárpico)
- peso reduzido
- sonhos anómalos
- dificuldade na coordenação muscular (perturbação do equilíbrio)
- depressão

- tonturas (vertigens)
- contrações musculares prolongadas (distonia)
- corrimento nasal (rinite)
- irritação cutânea (dermatite)
- erupção cutânea
- conjuntivite
- incontinência urinária

Pouco frequentes

- AVC (acidente vascular cerebral)
- ataque cardíaco (enfarte do miocárdio)
- erupção cutânea vesiculobulhosa

Foi também relatado carcinoma da pele em cerca de 1% dos doentes em ensaios clínicos controlados com placebo. No entanto, a evidência científica sugere que é a doença de Parkinson, e não um medicamento em particular, que está associada a um risco mais elevado de cancro da pele (não exclusivamente melanoma). Deve falar com o seu médico relativamente a qualquer suspeita de alterações ao nível da pele.

A doença de Parkinson está associada a sintomas de alucinações e confusão. Na experiência pós-comercialização estes sintomas têm sido também observados em doentes de Parkinson tratados com Rasagilina Mylan.

Existiram casos de doentes que enquanto tomavam um ou mais medicamentos para o tratamento da Doença de Parkinson, foram incapazes de resistir ao impulso, desejo ou tentação de desempenhar uma atividade que poderia ser prejudicial para eles próprios ou para outros. Estes são chamados distúrbios do controlo de impulsos. Em doentes a tomar Rasagilina Mylan e/ou outros medicamentos usados no tratamento da doença de Parkinson, foram observados:

- Pensamentos obsessivos e comportamento impulsivo.
- Forte impulso para jogar excessivamente apesar de graves consequências pessoais ou familiares.
- Interesse sexual alterado ou aumentado e comportamento de preocupação significativa para si ou para outros, por exemplo, um aumento do desejo sexual.
- Compras ou gastos excessivos incontroláveis.

Consulte o seu médico se sentir algum destes comportamentos; ele irá discutir formas de gerir ou reduzir os sintomas.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rasagilina Mylan

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rasagilina Mylan

- A substância ativa é a rasagilina. Cada comprimido contém 1 mg de tartarato de rasagilina.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, ácido tartárico, amido de milho, amido de milho pré-gelificado, talco, ácido esteárico.

Qual o aspeto de Rasagilina Mylan e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de rasagilina são de cor branca a esbranquiçada, oblongos (aproximadamente 11,5 mm x 6 mm), biconvexos, com as gravações “R9SE” numa das faces e “1” na outra face.

Os comprimidos estão disponíveis em embalagens blisters de 7, 10, 28, 30, 100 e 112 comprimidos e em embalagens blister perfuradas de dose unitária de 7 × 1, 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 100 × 1 e 112 × 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Mylan S.A.S.
117, Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
França

Fabricante

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

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Mylan byba/sprl
Tél/Tel: +32 02 658 61 00

Lietuva

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Jungtinė Karalystė)

България

Ljubomir Marcov
Тел.: +359 2 9620948

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals, s.r.o.
Tel: + 420 274 770 201

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: +36 1 465 2100

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410 /

España

Mylan Pharmaceutical, S.L.
Tel: +34 93 37 86 400

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Generics [UK] Ltd
Tel.: +44 1707 853000
(Ujedinjeno Kraljevstvo)

Ireland

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.A.
Tel: +39 02 612 46923

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: +357 99403969

Latvija

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Lielbritānija)

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 212 44205 / +356 212 44206

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 33 299 7080

Norge

Mylan AB
Tlf: +46 855 522 750
(Sverige)

Österreich

Arcan Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 21 412 72 26

România

A&G Med Trading SRL
Tel: +4021 332 49 91

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: +386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: + 421 2 326 04 910/ +421 917 206

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: +358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês AAAA}>.