

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZILECT 1 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1 mg di rasagilina (mesilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese di colore bianco-biancastro, rotonde, piatte e smussate ai bordi, lisce su un lato e recanti le scritte in rilievo "GIL" e "1" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AZILECT è indicato nel trattamento della malattia di Parkinson sia in monoterapia (senza levodopa) sia come terapia in associazione (con levodopa) nei pazienti con fluttuazioni di fine dose.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Rasagilina è somministrata per via orale alla dose di 1 mg, una volta al giorno, associata o non associata a levodopa.

Può essere assunta sia a digiuno che a stomaco pieno.

Anziani: non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica: non è raccomandato l'uso di Azilect nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti con insufficienza epatica: è controindicato l'uso di rasagilina in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3). Evitare l'uso di rasagilina in pazienti con moderata insufficienza epatica. Usare cautela all'inizio del trattamento con rasagilina in pazienti con lieve insufficienza epatica. Interrompere il trattamento con rasagilina in caso di evoluzione dell'insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza renale: non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

Trattamento concomitante con altri inibitori delle monoaminoossidasi (MAO) (inclusi i medicinali ed i prodotti naturali senza obbligo di prescrizione, come l'erba di San Giovanni) o petidina (vedere paragrafo 4.5). Bisogna attendere almeno 14 giorni tra l'interruzione del trattamento con rasagilina e l'inizio della terapia con inibitori delle MAO o petidina.

L'uso di rasagilina è controindicato in pazienti con insufficienza epatica grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Evitare l'uso concomitante di rasagilina e fluoxetina o fluvoxamina (vedere paragrafo 4.5). Attendere almeno cinque settimane dall'interruzione del trattamento con fluoxetina prima di iniziare la terapia con rasagilina. Attendere almeno 14 giorni tra l'interruzione del trattamento con rasagilina e l'inizio del trattamento con fluoxetina o fluvoxamina.

Disturbi del controllo degli impulsi (ICD) possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o trattamenti dopaminergici. Analoghe segnalazioni di disturbi del controllo degli impulsi (ICD) sono state ricevute, durante l'esperienza post-marketing, relativamente a pazienti trattati con rasagilina. I pazienti devono essere controllati con regolarità in relazione allo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi si prende cura di loro, devono essere consapevoli dei sintomi comportamentali dei disturbi del controllo degli impulsi che sono stati osservati in pazienti trattati con rasagilina, che comprendono casi di compulsioni, pensieri ossessivi, gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, comportamento impulsivo e spese o acquisti compulsivi.

Dal momento che rasagilina potenzia gli effetti della levodopa, gli effetti indesiderati della levodopa possono essere aumentati e una discinesia preesistente aggravata. Ridurre la dose di levodopa può migliorare questo effetto indesiderato.

Ci sono state segnalazioni di effetti ipotensivi quando rasagilina viene assunta in concomitanza con la levodopa. I pazienti con malattia di Parkinson sono particolarmente vulnerabili agli effetti indesiderati di ipotensione a causa della presenza di problemi di deambulazione.

Si sconsiglia l'uso concomitante di rasagilina e destrometorfano o simpaticomimetici, inclusi i decongestionanti nasali e orali ed i medicinali contenenti efedrina o pseudoefedrina usati per trattare il raffreddore (vedere paragrafo 4.5).

Durante il programma di sviluppo clinico di rasagilina, sono stati osservati alcuni casi di melanoma che potrebbero suggerire una possibile associazione con rasagilina. I dati raccolti indicano che la malattia di Parkinson, e non un medicinale in particolare, è associato con un rischio più elevato di tumore cutaneo (non solo melanoma). In caso di lesione cutanea sospetta consultare uno specialista.

Usare cautela all'inizio del trattamento con rasagilina in pazienti con lieve insufficienza epatica. Evitare l'uso di rasagilina in pazienti con moderata insufficienza epatica. Interrompere il trattamento con rasagilina in caso di evoluzione dell'insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Esistono un certo numero di interazioni note tra inibitori non selettivi delle MAO e altri prodotti medicinali.

Rasagilina non deve essere somministrata in associazione con altri inibitori delle MAO (inclusi i medicinali ed i prodotti naturali senza obbligo di prescrizione, come l'erba di San Giovanni) poiché esiste il rischio di un'inibizione non selettiva delle MAO con possibile insorgenza di crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni avverse gravi sono state segnalate con l'uso concomitante di petidina e inibitori delle MAO, così come un altro inibitore selettivo delle MAO-B. E' controindicata la somministrazione concomitante di rasagilina e petidina (vedere paragrafo 4.3).

L'uso concomitante di inibitori delle MAO e medicinali simpaticomimetici ha dato luogo a fenomeni di interazione farmacologica. Quindi, data l'attività di inibizione delle MAO di rasagilina, si sconsiglia la somministrazione concomitante di rasagilina e simpaticomimetici, come quelli presenti nei decongestionanti nasali e orali e farmaci contro il raffreddore contenenti efedrina o pseudoefedrina (vedere paragrafo 4.4).

Sono state riferite interazioni farmacologiche in caso di uso concomitante di destrometorfano e inibitori non selettivi delle MAO. Quindi, data l'attività di inibizione delle MAO di rasagilina, si sconsiglia l'uso concomitante di rasagilina e destrometorfano (vedere paragrafo 4.4).

Evitare l'uso concomitante di rasagilina e fluoxetina o fluvoxamina (vedere paragrafo 4.4).

Per l'uso concomitante di rasagilina e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI)/ inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina e norepinefrina (SNRI) in corso di studi clinici, vedere paragrafo 4.8.

Reazioni avverse gravi sono state segnalate con l'uso concomitante di SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici e tetraciclici e inibitori delle MAO. Data l'attività di inibizione delle MAO di rasagilina, si consiglia, quindi, di usare cautela in caso di trattamento con antidepressivi.

Nei pazienti con malattia di Parkinson, in trattamento cronico con levodopa, quale farmaco di associazione, non è stato riportato alcun effetto clinico significativo di levodopa sulla clearance di rasagilina.

Studi *in vitro* sul metabolismo hanno mostrato che il citocromo P4501A2 (CYP1A2) è il principale enzima responsabile del metabolismo di rasagilina. La somministrazione concomitante di rasagilina e ciprofloxacina (un inibitore di CYP1A2) ha prodotto un aumento dell'83% dell'AUC di rasagilina. La somministrazione concomitante di rasagilina e teofillina (un substrato del CYP1A2) non ha avuto effetti sulla farmacocinetica dei due prodotti. Quindi, gli inibitori potenti del CYP1A2 possono alterare i livelli plasmatici di rasagilina e devono essere somministrati con cautela.

In pazienti fumatori esiste il rischio di diminuzione dei livelli plasmatici di rasagilina dovuta all'induzione dell'enzima metabolizzante CYP1A2.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che concentrazioni di rasagilina pari a 1 µg/ml (equivalente a un livello 160 volte la C_{max} media di ~5,9-8,5 ng/ml nei pazienti affetti da malattia di Parkinson dopo dosi multiple di rasagilina 1 mg), non hanno inibito gli isoenzimi del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP4A. Questi risultati mostrano che è improbabile che le concentrazioni terapeutiche di rasagilina possano interferire in modo clinicamente significativo sui substrati di questi enzimi.

La somministrazione contemporanea di rasagilina ed entacapone ha determinato un aumento del 28% nella clearance orale di rasagilina.

Interazione tiramina/rasagilina: i risultati di cinque studi di stimolazione con tiramina (in volontari e pazienti con malattia di Parkinson) insieme con i dati derivanti dal monitoraggio quotidiano della pressione sanguigna dopo i pasti (in 464 pazienti trattati con 0,5 mg/die o 1 mg/die di rasagilina o placebo come terapia di associazione con levodopa per sei mesi senza restrizioni di tiramina), e l'assenza di segnalazioni di interazione tra tiramina e rasagilina negli studi clinici condotti senza restrizioni di tiramina, indicano che rasagilina può essere usata in modo sicuro e senza restrizioni dietetiche per tiramina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di rasagilina in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). E' necessaria prudenza nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

I dati sperimentali indicano che rasagilina inibisce la secrezione di prolattina e quindi potrebbe inibire la lattazione.

Non è noto se rasagilina venga escreta nel latte materno. Particolare attenzione dovrà essere prestata nella somministrazione del farmaco in donne in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

I pazienti devono essere avvertiti sul rischio di utilizzare macchinari, inclusi i veicoli a motore, sino a quando non avranno accertato che Azilect non ha effetti sulle loro capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Nel programma di sviluppo clinico di rasagilina un totale di 1.361 pazienti è stato trattato con rasagilina pari a 3.076,4 anni-paziente. In studi in doppio cieco controllati verso placebo, sono stati trattati con rasagilina 1 mg/die 529 pazienti pari a 212 anni-paziente e hanno ricevuto placebo 539 pazienti pari a 213 anni-paziente.

Monoterapia

Di seguito sono elencate le reazioni avverse riportate con maggiore incidenza in studi controllati verso placebo in pazienti trattati con 1 mg/die di rasagilina (gruppo rasagilina n=149, gruppo placebo n=151).

Le reazioni avverse con almeno 2% di differenza rispetto al placebo sono riportate in *corsivo*.

Il numero tra parentesi (% di pazienti) indica l'incidenza della reazione avversa nel gruppo rasagilina vs. placebo, rispettivamente.

Le reazioni avverse sono state classificate secondo la frequenza usando le convenzioni seguenti: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rare (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rare ($< 1/10.000$).

<u>Infezioni ed infestazioni</u> Comuni: <i>influenza (4,7% vs. 0,7%)</i>
<u>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</u> Comuni: carcinoma cutaneo (1,3% vs. 0,7%)
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u> Comuni: leucopenia (1,3% vs. 0%)
<u>Disturbi del sistema immunitario</u> Comuni: reazioni allergiche (1,3% vs. 0,7%)
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u> Non comuni: diminuzione dell'appetito (0,7% vs. 0%)
<u>Disturbi psichiatrici</u> Comuni: <i>depressione (5,4% vs. 2%)</i> , allucinazioni (1,3% vs. 0,7%)
<u>Patologie del sistema nervoso</u> Molto comuni: <i>emicrania (14,1% vs. 11,9%)</i> Non comuni: ictus cerebrovascolare (0,7% vs. 0%)
<u>Patologie dell'occhio</u> Comuni: <i>congiuntivite (2,7% vs. 0,7%)</i>
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>

Comuni: vertigini (2,7% vs. 1,3%)
<u>Patologie cardiache</u> Comuni: angina pectoris (1,3% vs. 0%) Non comuni: infarto del miocardio (0,7% vs. 0%)
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u> Comuni: rinite (3,4% vs. 0,7%)
<u>Patologie gastrointestinali</u> Comuni: flatulenza (1,3% vs. 0%)
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u> Comuni: dermatite (2,0% vs. 0%) Non comuni: eritema vescicoloboloso (0,7% vs. 0%)
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u> Comuni: dolore muscoloscheletrico (6,7% vs. 2,6%), dolore cervicale (2,7% vs. 0%), artrite (1,3% vs. 0,7%)
<u>Patologie renali e urinarie</u> Comuni: urgenza urinaria (1,3% vs. 0,7%)
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u> Comuni: febbre (2,7% vs. 1,3%), malessere (2% vs. 0%)

Terapia di associazione

Di seguito sono riportate le reazioni avverse riscontrate con maggiore incidenza in studi controllati verso placebo in pazienti in trattamento con 1 mg/die di rasagilina (gruppo con rasagilina n=380, gruppo con placebo n=388). Il numero tra parentesi (% di pazienti) indica l'incidenza della reazione avversa nel gruppo con rasagilina vs. placebo, rispettivamente.

Le reazioni avverse con almeno 2% di differenza rispetto al placebo sono riportate in *corsivo*.

Le reazioni avverse sono state classificate secondo la frequenza usando le convenzioni seguenti: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rare (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rare ($< 1/10.000$).

<u>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</u> Non comuni: melanoma cutaneo (0,5% vs. 0,3%)
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u> Comuni: diminuzione dell'appetito (2,4% vs. 0,8%)
<u>Disturbi psichiatrici</u> Comuni: allucinazioni (2,9% vs. 2,1%), sogni anormali (2,1% vs. 0,8%) Non comuni: confusione (0,8% vs. 0,5%)
<u>Patologie del sistema nervoso</u> Molto comuni: <i>discinesia</i> (10,5% vs. 6,2%) Comuni: distonia (2,4% vs. 0,8%), sindrome del tunnel carpale (1,3% vs. 0%), disturbi dell'equilibrio (1,6% vs. 0,3%) Non comuni: ictus cerebrovascolare (0,5% vs. 0,3%)
<u>Patologie cardiache</u> Non comuni: angina pectoris (0,5% vs. 0%)
<u>Patologie vascolari</u> Comuni: <i>ipotensione ortostatica</i> (3,9% vs. 0,8%)
<u>Patologie gastrointestinali</u> Comuni: <i>dolore addominale</i> (4,2% vs. 1,3%), <i>costipazione</i> (4,2% vs. 2,1%), <i>nausea e vomito</i> (8,4% vs. 6,2%), secchezza delle fauci (3,4% vs. 1,8%)
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u> Comuni: Rash cutaneo (1,1% vs. 0,3%)
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u> Comuni: artralgia (2,4% vs. 2,1%), dolore cervicale (1,3% vs. 0,5%)
<u>Esami diagnostici</u>

Comuni: *diminuzione del peso corporeo (4,5% vs. 1,5%)*

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da trauma

Comuni: caduta (4,7% vs. 3,4%)

La malattia di Parkinson è associata a sintomi quali allucinazioni e confusione. Nell'esperienza post marketing, questi sintomi sono stati osservati anche in pazienti con malattia di Parkinson trattati con rasagilina.

E' nota l'insorgenza di reazioni avverse gravi con l'uso concomitante di SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici e tetraciclici e inibitori delle MAO. Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica associata ad agitazione, confusione, rigidità, piressia e mioclono in pazienti trattati con antidepressivi/SNRI in concomitanza con rasagilina.

Negli studi clinici di rasagilina, non è stato permesso l'uso concomitante di fluoxetina o fluvoxamina e rasagilina, ma è stato autorizzato l'uso dei seguenti antidepressivi alle seguenti dosi: amitriptilina \leq 50 mg al giorno, trazodone \leq 100 mg al giorno, citalopram \leq 20 mg al giorno, sertralina \leq 100 mg al giorno e paroxetina \leq 30 mg al giorno. Non è stato riportato nessun caso di sindrome serotoninergica nel corso del programma clinico di rasagilina, nel quale 115 pazienti sono stati trattati in concomitanza con rasagilina e triciclici e 141 pazienti sono stati trattati con rasagilina e SSRI/SNRI.

Nell'esperienza post-marketing, in pazienti in trattamento con rasagilina sono stati riportati casi di aumentata pressione arteriosa, inclusi rari casi di crisi ipertensive a seguito di ingestione in quantità non nota di cibi ricchi di tiramina.

Con gli inibitori MAO, sono stati riportati casi di interazione da farmaco con l'uso concomitante di prodotti medicinali simpatomimetici.

Nell'esperienza post-marketing, è stato riportato un caso di aumentata pressione arteriosa in un paziente che utilizzava anche un vasocostrittore oftalmico a base di tetraidrozolina idrocloridrato durante il trattamento con rasagilina.

Disturbi del controllo degli impulsi

Nei pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o altri trattamenti dopaminergici, possono verificarsi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e alimentazione compulsiva. Durante l'esperienza post-marketing con rasagilina è stato registrato un analogo quadro di disturbi del controllo degli impulsi che comprendeva anche compulsioni, pensieri ossessivi e comportamenti impulsivi (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggio: I sintomi riportati a seguito di sovradosaggio con Azilect in dosi incluse tra 3 mg e 100 mg comprendevano disforia, ipomania crisi ipertensive e sindrome serotoninergica.

Il sovradosaggio può essere associato ad una significativa inibizione delle MAO-A e MAO-B. Volontari sani sono stati trattati con 20 mg/die di prodotto in uno studio a singola dose, oppure con 10 mg/die, in uno studio della durata di dieci giorni. Gli eventi avversi osservati sono stati valutati come lievi o moderati e non correlati al trattamento con rasagilina. In uno studio con aumento progressivo delle dosi, condotto in pazienti in terapia cronica con levodopa e trattati con 10 mg/die di rasagilina sono state riportate reazioni indesiderate cardiovascolari (inclusa ipertensione e ipotensione posturale) che sono scomparse all'interruzione del trattamento. Tali sintomi sono simili a quelli osservati per gli inibitori non selettivi delle MAO.

Non esiste un antidoto specifico. In caso di sovradosaggio, monitorare i pazienti e intervenire con un'adeguata terapia sintomatica e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiparkinsoniani, inibitori delle monoaminoossidasi –B

Codice ATC: N04BD02

Meccanismo d'azione:

Rasagilina ha dimostrato di essere un potente ed irreversibile inibitore selettivo delle MAO-B, che può determinare un aumento dei livelli extracellulari di dopamina nello striato. L'aumento dei livelli di dopamina ed il conseguente aumento dell'attività dopaminergica possono essere responsabili degli effetti benefici osservati con rasagilina nei modelli di disfunzione motoria su base dopaminergica.

L'1-Aminoindano è il maggiore metabolita attivo di rasagilina e non è un inibitore delle MAO-B.

Studi clinici:

L'efficacia di rasagilina è stata documentata dai risultati di tre studi: in monoterapia nello studio I e in terapia di associazione negli studi II e III.

Monoterapia:

Nello studio I, 404 pazienti sono stati randomizzati e trattati per 26 settimane con placebo (138 pazienti) con rasagilina 1 mg/die (134 pazienti) o rasagilina 2 mg/die (132 pazienti), senza altro farmaco di confronto attivo.

In questo studio, l'obiettivo primario di efficacia era la variazione rispetto al basale del punteggio totale del Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, parti I-III). La differenza tra la variazione media tra il valore basale e quello alla 26 settimana/fine del trattamento (LOCF, Last Observation Carried Forward) è risultata statisticamente significativa (UPDRS, parti I-III: per rasagilina 1 mg in confronto a placebo -4,2, 95% CI [-5,7 -2,7]; $p < 0,0001$; mentre per rasagilina 2 mg versus placebo -3,6, 95% CI [-5,0 -2,1]; $p < 0,0001$ UPDRS, Motorio, parte II: per rasagilina 1 mg in confronto a placebo -2,7, 95% CI [-3,87 -1,55] $p < 0,0001$; per rasagilina 2 mg in confronto a placebo -1,68, 95% CI [-2,85 -0,51] $p = 0,0050$). L'effetto era evidente, malgrado la sua entità fosse modesta in questa popolazione con malattia lieve. Si è osservato un significativo e positivo effetto sulla qualità di vita (valutata mediante la scala PD-QUALIF).

Terapia di associazione:

Nello studio II, i pazienti sono stati randomizzati e trattati per 18 settimane con placebo (229 pazienti) o con rasagilina 1 mg/die (231 pazienti) o con entacapone 200 mg (227 pazienti), un inibitore della catecol-O-metiltransferasi (COMT), assunto insieme alla dose programmata di levodopa (LD)/inibitore della decarbossilasi. Nello studio III, i pazienti sono stati randomizzati e trattati per 26 settimane con placebo (159 pazienti), rasagilina 0,5 mg/die (164 pazienti) o rasagilina 1 mg/die (149 pazienti).

In entrambi gli studi, la principale misura di efficacia era la variazione tra il basale e il periodo di trattamento nel numero medio di ore trascorse in stato "off" durante il giorno (stabilito sulla base di diari redatti a casa per 24 ore e compilati per tre giorni prima di ogni visita di valutazione).

Nello studio II la differenza media nel numero di ore trascorse in stato "off" rispetto al placebo è stata di -0,78 ore, 95% CI [-1,18 -0,39ore], $p = 0,0001$. La riduzione media totale giornaliera-del tempo in "off" osservata nel gruppo con entacapone (-0,80 ore, 95% CI [-1,20 -0,41], $p < 0,0001$) è stata simile a quella riscontrata nel gruppo con rasagilina 1 mg. Nello studio III la differenza media rispetto a placebo è risultata -0,94 ore, 95% CI [-1,36 -0,51], $p < 0,0001$. Anche il gruppo trattato con rasagilina 0,5 mg ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo placebo, tuttavia di minore entità. La consistenza di questi dati per l'end-point di efficacia primaria è stata confermata in una batteria di modelli statistici aggiuntivi ed è stata dimostrata in tre coorti (ITT, per protocollo e per pazienti che hanno completato il trattamento).

Le misure di efficacia secondari prevedevano la valutazione globale del grado di miglioramento da parte dell'esaminatore, il punteggio delle sottoscale del Activities of Daily Living (ADL) in stato "off" e il punteggio UPDRS in stato "on". Rispetto a placebo, il trattamento con rasagilina ha determinato un beneficio statisticamente significativo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: rasagilina viene assorbita rapidamente, raggiungendo la concentrazione plasmatica di picco (C_{max}) in circa 0,5 ore. La biodisponibilità assoluta di rasagilina in dose singola è di circa il 36%.

Il cibo non influisce sul T_{max} di rasagilina, anche se vi è una diminuzione di C_{max} e dell'esposizione (AUC) di circa il 60% e 20%, rispettivamente, se il farmaco viene assunto con un pasto ad alto contenuto di grassi. Poiché l'AUC non viene modificata in modo sostanziale, rasagilina può essere assunta sia a stomaco pieno che a stomaco vuoto.

Distribuzione: Il volume medio di distribuzione di rasagilina dopo iniezione endovenosa di una dose singola è di 243 l. Il legame alle proteine plasmatiche dopo dose orale singola di rasagilina marcata con ^{14}C è circa 60%-70%.

Metabolismo: Prima di essere escreta, rasagilina subisce una biotrasformazione quasi completa a livello epatico. Le vie metaboliche principali di rasagilina sono due: N-dealchilazione e/o idrossilazione con formazione di: 1-Aminoindano, 3-idrossi-N-propargil-1 aminoindano e 3-idrossi-1-aminoindano. Gli esperimenti *in vitro* indicano che entrambe le vie metaboliche di rasagilina dipendono dal sistema del citocromo P450; CYP1A2 è il principale isoenzima coinvolto nel metabolismo di rasagilina. È stato inoltre riscontrato che la coniugazione di rasagilina e dei suoi metaboliti è una delle principali vie di eliminazione con formazione di glucuronidi.

Escrezione: Dopo somministrazione orale di rasagilina marcata con ^{14}C , il farmaco è stato eliminato principalmente attraverso le urine (62,6%) e attraverso le feci (21,8%) con un recupero totale dell'84,4% della dose su un periodo di 38 giorni. Meno dell'1% di rasagilina è escreto nelle urine come farmaco immodificato.

Linearità/non linearità: La farmacocinetica di rasagilina è lineare per dosi compresse nel range 0,5 e 2 mg. La sua emivita finale è di 0,6-2 ore.

Caratteristiche nei pazienti

Pazienti con insufficienza epatica: in soggetti con insufficienza epatica lieve, l'AUC e C_{max} erano aumentate dell'80% e 38%, rispettivamente. In soggetti con insufficienza epatica moderata, l'AUC e C_{max} erano aumentate del 568% e 83%, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza renale: la farmacocinetica di rasagilina in soggetti con insufficienza renale da lieve (CLcr 50-80 ml/min) a moderata (CLcr 30-49 ml/min) è risultata simile a quella dei soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute e tossicità riproduttiva.

Rasagilina non presenta potenziale genotossico *in vivo* ed in numerosi sistemi *in vitro* utilizzando batteri e/o epatociti. In presenza di metaboliti attivi, rasagilina induce un aumento delle aberrazioni cromosomiche a concentrazioni citotossiche eccessive che non sono utilizzate nelle condizioni di uso clinico.

Rasagilina non è risultata cancerogena nei ratti per una esposizione sistemica di 84-339 volte maggiore della concentrazione plasmatica attesa nell'uomo con la dose di 1 mg/die.

Nel topo è stato osservato un aumento nell'incidenza di adenoma e/o carcinoma bronchiolo/alveolare combinato, con un'esposizione sistemica di 144-213 volte maggiore della concentrazione plasmatica attesa nell'uomo con la dose di 1 mg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Amido di mais
Amido di mais pregelatinizzato
Silice colloidale anidra
Acido stearico
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister: 3 anni
Flaconi: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister: blister in alluminio/alluminio, confezioni da 7, 10, 28, 30, 100 o 112 compresse.
Confezioni blister divisibile per dose unitaria in alluminio/alluminio da 10 x 1, 30 x 1 e 100 x 1 compresse.
Flaconi: flacone bianco, in polietilene ad alta densità con o senza tappo di sicurezza a prova di bambino contenente 30 compresse.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/304/001-010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Febbraio 2005
Data dell'ultimo rinnovo: 21 Settembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Pliva Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Croazia

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

PSURs

Il prossimo PSUR verrà sottomesso con una frequenza triennale (periodo di riferimento dal 3 Gennaio 2010 al 2 Gennaio 2013).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

(CARTONE CONTENENTE I BLISTER)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZILECT 1 mg compresse
rasagilina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1 mg di rasagilina (come mesilato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Prima di utilizzare il medicinale leggere attentamente il foglio illustrativo.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperature superiori ai 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/304/001
EU/1/04/304/002
EU/1/04/304/003
EU/1/04/304/004
EU/1/04/304/005
EU/1/04/304/006
EU/1/04/304/008
EU/1/04/304/009
EU/1/04/304/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AZILECT

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS

(BLISTER)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZILECT 1 mg compresse
rasagilina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.:

5. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA,
SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

(ETICHETTA ESTERNA FLACONE ED ETICHETTA INTERNA FLACONE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZILECT 1 mg compresse
rasagilina

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 1 mg di rasagilina (come mesilato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Prima di utilizzare il medicinale leggere attentamente il foglio illustrativo.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperature superiori ai 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/304/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AZILECT

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

AZILECT 1 mg compresse rasagilina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è AZILECT e a che cosa serve
2. Prima di prendere AZILECT
3. Come prendere AZILECT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AZILECT
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È AZILECT E A CHE COSA SERVE

AZILECT viene usato nel trattamento della malattia di Parkinson. Può essere usato con o senza Levodopa (un altro medicinale usato per trattare la malattia di Parkinson).

Con la malattia di Parkinson, si verifica la perdita di cellule dopaminergiche in alcune aree del cervello. La dopamina è una sostanza del cervello responsabile del controllo dei movimenti. AZILECT aiuta ad aumentare e mantenere costanti i livelli di dopamina nel cervello.

2. PRIMA DI PRENDERE AZILECT

Non prenda AZILECT:

- se è allergico (ipersensibile) a rasagilina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di AZILECT.
- se soffre di grave insufficienza epatica.

Non prenda i seguenti medicinali in associazione con AZILECT:

- inibitori delle monoaminoossidasi (MAO) (utilizzati come antidepressivi, per il trattamento della malattia di Parkinson o per qualsiasi altra indicazione), compresi i medicinali ed i prodotti naturali senza prescrizione medica, come l'erba di S. Giovanni.
- petidina (un analgesico forte).

Attenda almeno 14 giorni dall'interruzione del trattamento con AZILECT prima di iniziare la cura con inibitori delle MAO o petidina.

Faccia particolare attenzione con AZILECT

- In caso di funzionalità epatica ridotta da lieve a moderata.
- Si rivolga al suo medico di fiducia nel caso di qualunque alterazione cutanea sospetta.

Bambini

Si sconsiglia l'uso di AZILECT in pazienti al di sotto dei 18 anni.

Assunzione di AZILECT con altri medicinali

Informi il medico o farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica e se è un fumatore o intende smettere di fumare.

Chieda consiglio al medico prima di assumere uno dei seguenti medicinali in associazione con AZILECT:

- alcuni antidepressivi (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina e norepinefrina, antidepressivi triciclici o tetraciclici)
- l'antibiotico ciprofloxacina usato per trattare le infezioni
- il destrometorfano, un medicinale usato per la tosse
- simpaticomimetici come quelli presenti nei colliri, decongestionanti nasali e orali e i farmaci contro il raffreddore contenenti efedrina o pseudoefedrina.

Eviti l'uso concomitante di AZILECT e antidepressivi contenenti fluoxetina o fluvoxamina.

Prima di iniziare la cura con AZILECT, attenda almeno cinque settimane dall'interruzione del trattamento con fluoxetina.

Prima di iniziare la cura con fluoxetina o fluvoxamina, attenda almeno 14 giorni dall'interruzione del trattamento con AZILECT.

Informi il medico se lei, i suoi familiari o chi si prende cura di lei vi accorgete che lei sta sviluppando comportamenti insoliti che la rendono incapace di resistere all'impulso, allo stimolo o al desiderio di svolgere certe attività pericolose o dannose per lei o gli altri. Questi comportamenti sono chiamati disturbi del controllo degli impulsi. Nei pazienti che assumono AZILECT e/o altri medicinali usati per trattare la malattia di Parkinson, sono stati osservati comportamenti come compulsioni, pensieri ossessivi, dipendenza dal gioco d'azzardo, spese eccessive, comportamenti impulsivi e un desiderio sessuale anormalmente elevato o un aumento dei pensieri o desideri sessuali. Il medico potrebbe dover modificare la dose o interrompere il trattamento.

Assunzione di AZILECT con cibi e bevande

AZILECT può essere assunto a stomaco pieno o a digiuno.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati condotti studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Chieda consiglio al medico prima di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

3. COME PRENDERE AZILECT

Prenda sempre AZILECT seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale di AZILECT è 1 compressa da 1 mg assunta per bocca, una volta al giorno. AZILECT può essere preso con o senza cibo.

Se prende più AZILECT di quanto deve

Se pensa di aver preso più compresse di AZILECT del dovuto, si rivolga immediatamente al suo medico o farmacista. Porti con sé il blister/flacone di AZILECT da mostrare al medico o farmacista.

Se dimentica di prendere AZILECT

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Prenda la dose successiva normalmente, quando è ora di prenderla.

Se interrompe il trattamento con AZILECT

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di AZILECT, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, AZILECT può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati nel corso di studi clinici controllati verso placebo.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati riportati di seguito è definita usando le seguenti convenzioni:

- Molto comuni (in più di 1 paziente su 10)
- Comuni (da 1 a 10 pazienti su 100)
- Non comuni (da 1 a 10 pazienti su 1.000)
- Rari (da 1 a 10 pazienti su 10.000)
- Molto rari (meno di 1 paziente su 10.000)
- Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comuni:

- Movimenti anormali (discinesia)
- cefalea.

Comuni:

- dolore addominale
- cadute
- allergia,
- febbre
- sindrome influenzale (influenza)
- sensazione generale di non star bene (malessere)
- dolore al collo
- dolore al petto (angina pectoris)
- riduzione della pressione sanguigna quando si raggiunge la posizione eretta accompagnata da sintomi come vertigini /testa leggera (ipotensione ortostatica)
- diminuzione dell'appetito
- costipazione
- bocca secca
- nausea e vomito
- flatulenza
- anomalità nei risultati di test sul sangue (leucopenia)
- dolore articolare (artralgia)
- dolore muscoloscheletrico
- infiammazione delle articolazioni (artrite)
- addormentamento e debolezza del muscolo della mano (sindrome del tunnel carpale)
- perdita di peso corporeo
- sogni anomali
- difficoltà nella coordinazione muscolare (disturbi dell'equilibrio)
- depressione
- vertigini
- contrazioni muscolari prolungate (distonia)
- naso che cola (rinite)
- irritazione della pelle (dermatite)
- eritema
- occhi arrossati (congiuntivite)
- urgenza urinaria.

Non comuni:

- stroke (ictus cerebrovascolare)
- Attacco di cuore (infarto del miocardio)
- vesciche cutanee (eritema vescicolobollosa).

Inoltre negli studi clinici controllati verso placebo in circa l'1% dei pazienti è stato riportato cancro alla pelle. Evidenze scientifiche suggeriscono che la malattia di Parkinson, e non un medicinale in particolare, è associata ad un rischio più elevato di cancro alla pelle (non esclusivamente il melanoma). Riferisca al suo medico curante qualsiasi alterazione cutanea sospetta.

La malattia di Parkinson è associata a sintomi quali allucinazioni e confusione. Nell'esperienza post marketing questi sintomi sono stati osservati anche in pazienti con malattia di Parkinson trattati con AZILECT.

Si sono verificati casi di pazienti che, durante l'assunzione di uno o più farmaci per il trattamento della malattia di Parkinson, non sono stati in grado di resistere all'impulso, al desiderio o alla tentazione di compiere un'azione che avrebbe potuto essere dannosa per loro stessi o per gli altri. Questi comportamenti sono chiamati disturbi del controllo degli impulsi. Nei pazienti che assumono AZILECT e/o altri medicinali usati per trattare la malattia di Parkinson, sono stati osservati i seguenti comportamenti:

- Pensieri ossessivi o comportamenti impulsivi.
- Forte impulso a scommettere eccessivamente nonostante gravi conseguenze personali o familiari.
- Alterato o aumentato interesse sessuale e comportamenti significativamente preoccupanti per se stessi o per gli altri, per esempio un aumento del desiderio sessuale.
- Incontrollabili ed eccessive spese o acquisti.

Informi il medico se si verifica uno di questi comportamenti; discuterete le modalità di gestione o riduzione dei sintomi.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE AZILECT

Tenere AZILECT fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi AZILECT dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione, sul flacone o sull'astuccio. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene AZILECT

- Il principio attivo è rasagilina. Ogni compressa contiene 1 mg di rasagilina (come mesilato).
- Gli eccipienti sono mannitolo, silice colloidale anidra, amido di mais, amido di mais pregelatinizzato, acido stearico, talco.

Descrizione dell'aspetto di AZILECT e contenuto della confezione

AZILECT si presenta sotto forma di compresse di colore bianco-biancastro, rotonde, piatte e smussate ai bordi, lisce su un lato e recanti le scritte in rilievo "GIL" e "1" sull'altro.

Le compresse sono disponibili in confezioni da 7, 10, 28, 30, 100 e 112 compresse, in confezioni blister divisibile per dose unitaria da 10 x 1, 30 x 1 e 100 x 1 compresse o in flaconi da 30 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**Titolare dell'autorizzazione**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Teva Pharmaceutical Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Pliva Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Croazia

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 4498 5511

Malta

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +800 53 23 66 48

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus
UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel.: +43 (0)1 97007

Polska

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

Portugal

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

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

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

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 572 679 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: + 46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44(0) 1977 628500

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il .

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>.