

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AZILECT 1 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1 mg de rasagilina (como mesilato).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos blancos ó blanquecinos, redondos, planos y biselados, con la inscripción en relieve “GIL” y “1” en la parte inferior de una de las caras y liso en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

AZILECT está indicado en el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Rasagilina se administra por vía oral, a una dosis de 1 mg una vez al día, con o sin levodopa.

Puede tomarse con o sin alimentos.

Ancianos: no es necesario cambiar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica: AZILECT no está recomendado para el uso en niños y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Pacientes con insuficiencia hepática: El uso de rasagilina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver la sección 4.3). El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Hay que tener una precaución especial al iniciar un tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal: no es necesario cambiar la dosis en la insuficiencia renal.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) o petidina (ver sección 4.5). Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina.

Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe evitarse el empleo concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina (ver sección 4.5). Deben transcurrir al menos cinco semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina.

En pacientes tratados con agonistas de la dopamina o con tratamientos dopaminérgicos se pueden producir trastornos del control de los impulsos (TCI). Se han recibido también comunicaciones similares de TCI con rasagilina después de la comercialización. Se debe controlar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores de los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos que se observaron en pacientes tratados con rasagilina, entre ellos casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo y gastos o compras compulsivos.

Como la rasagilina potencia los efectos de la levodopa, los efectos adversos de la levodopa pueden verse incrementados y se puede exacerbar una discinesia preexistente. La reducción de la dosis de levodopa puede mejorar este efecto adverso.

Se han notificado efectos hipotensores cuando se toma rasagilina de forma concomitante con levodopa. Los pacientes con enfermedad de Parkinson son especialmente vulnerables a los efectos adversos de la hipotensión debido a los problemas de marcha existentes.

No se recomienda el empleo concomitante de rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina (ver sección 4.5).

Durante el programa de desarrollo clínico, la aparición de casos de melanoma dio lugar a la consideración de una posible asociación con rasagilina. Los datos recogidos indican que la enfermedad de Parkinson, y no un fármaco en particular, está asociada con un riesgo elevado de cáncer de piel (no exclusivamente melanoma). Cualquier lesión cutánea sospechosa debería ser evaluada por un especialista.

Debe tenerse una precaución especial al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse (ver sección 5.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Existen un número de interacciones conocidas entre inhibidores no selectivos de la MAO y otros medicamentos.

No debe administrarse rasagilina junto con otros inhibidores de la MAO, (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) ya que puede suponer un riesgo de inhibición de la MAO no-selectiva que puede provocar crisis de hipertensión (ver sección 4.3).

Se han comunicado reacciones adversas graves con el empleo concomitante de petidina e inhibidores de la MAO, incluyendo cualquier inhibidor de la MAO-B selectivo. Está contraindicada la administración concomitante de rasagilina y petidina (ver sección 4.3).

Con los inhibidores de la MAO, se han comunicado interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de medicaciones simpáticomiméticas. Por tanto, en vista de la actividad inhibidora MAO de la rasagilina, no se recomienda la administración concomitante de rasagilina y simpáticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina (ver sección 4.4).

Existen informes de interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de dextrometorfano e inhibidores de la MAO no selectivos. Por ello, y teniendo en cuenta la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, se desaconseja la administración concomitante de rasagilina y dextrometorfano (ver sección 4.4).

Debería evitarse el uso concomitante de rasagilina y floxetina o fluvoxamina (ver sección 4.4).

Para el uso concomitante de rasagilina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)/inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) en ensayos clínicos ver sección 4.8.

Se han comunicado reacciones adversas graves con el uso concomitante de ISRS, IRSN, antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la MAO. Por ello, dada la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, debe tenerse precaución al administrar antidepressivos.

En pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento crónico con levodopa como terapia coadyuvante, no se observó ningún efecto clínicamente significativo del tratamiento con levodopa sobre el aclaramiento de rasagilina.

Estudios del metabolismo *in vitro* indicaron que la isoenzima del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) es la principal enzima responsable del metabolismo de la rasagilina. La administración conjunta de rasagilina y ciprofloxacino (un inhibidor de la CYP1A2) elevó la AUC de rasagilina a un 83 %. La administración conjunta de rasagilina y teofilina (un sustrato de la CYP1A2) no afectó a la farmacocinética de ninguno de los productos. Por tanto, los potentes inhibidores de la CYP1A2 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de rasagilina, por lo que deben administrarse con precaución.

Existe el riesgo que los niveles plasmáticos de rasagilina en pacientes fumadores puedan estar disminuidos, debido a la inducción de la enzima metabolizadora CYP1A2.

Estudios *in vitro* demostraron que rasagilina a una concentración de 1 µg/ml (equivalente a un nivel que es 160 veces la C_{max} promedio 5,9-8,5 ng/ml en pacientes con enfermedad de Parkinson después de dosis múltiples de 1mg de rasagilina), no inhibió las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP4A. Estos resultados indican que no es probable que concentraciones terapéuticas de rasagilina provoquen interacciones clínicamente significativas con sustratos de estas enzimas.

La administración concomitante de rasagilina y entacapona aumentó el aclaramiento oral de rasagilina en un 28 %.

Interacción tiramina/rasagilina: los resultados de cinco estudios de restricción de tiramina (en voluntarios y pacientes con EP) junto con los resultados de la monitorización domiciliar de la presión arterial postprandial (de 464 pacientes tratados con 0,5 o 1 mg/día de rasagilina o placebo como terapia coadyuvante a levodopa durante seis meses sin restricciones de tiramina) y el hecho de que no se comunicara una interacción tiramina/rasagilina en estudios clínicos realizados sin restricciones de tiramina, indican que el uso de rasagilina es seguro sin restricciones de tiramina en la dieta.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos clínicos sobre la exposición a rasagilina durante el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos directa o indirectamente nocivos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Deben extremarse las precauciones al prescribir rasagilina a mujeres embarazadas.

Los datos experimentales indican que rasagilina inhibe la secreción de prolactina y que, por tanto, puede inhibir la lactancia.

Se desconoce si rasagilina se excreta por la leche materna. Deben extremarse las precauciones cuando se administre rasagilina a mujeres lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Los pacientes deben tener precaución con el manejo de maquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que AZILECT no les afecta negativamente.

4.8 Reacciones adversas

En el desarrollo clínico de rasagilina, se trataron un global de 1.361 pacientes con rasagilina por 3.076,4 paciente-año de exposición. En estudios doble ciego controlados con placebo se trataron 529 pacientes con rasagilina 1mg/día por 212 paciente-año de exposición y 539 pacientes recibieron placebo 213 paciente-año de exposición.

Monoterapia

La siguiente lista incluye las reacciones adversas más frecuentes en estudios controlados con placebo en pacientes tratados con 1 mg/día de rasagilina (grupo de rasagilina n = 149, grupo de placebo n = 151). Las reacciones adversas con al menos un 2% de diferencia frente a placebo están marcadas en *cursiva*.

Entre paréntesis figura la incidencia de reacciones adversas (% de pacientes) con rasagilina frente a placebo, respectivamente.

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$).

<u>Infecciones e infestaciones</u> Frecuentes: <i>influenza (4,7% frente a 0,7%)</i>
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</u> Frecuentes: carcinoma de piel (1,3% frente a 0,7%)
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u> Frecuentes: leucopenia (1,3% frente a 0%)
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u> Frecuentes: alergia (1,3% frente a 0,7%)
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Poco frecuentes: <i>disminución del apetito (0,7% frente a 0%)</i>
<u>Trastornos psiquiátricos</u> Frecuentes: <i>depresión (5,4 % frente a 2 %)</i> , alucinaciones (1,3% frente a 0,7%).
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Muy frecuentes: <i>cefalea (14,1% frente a 11,9%)</i> Poco frecuentes: accidente cerebrovascular (0,7% frente a 0%)
<u>Trastornos oculares</u> Frecuentes: <i>conjuntivitis (2,7 % frente a 0,7 %)</i>
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u> Frecuentes: vértigo (2,7% frente a 1,3%)
<u>Trastornos cardíacos</u> Frecuentes: angina de pecho (1,3% frente a 0%) Poco frecuentes: infarto de miocardio (0,7% frente a 0%)
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>

Frecuentes: <i>rinitis (3,4% frente a 0,7%)</i>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>
Frecuentes: flatulencia (1,3% frente a 0%)
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>
Frecuentes: <i>dermatitis (2,0% frente a 0%)</i> .
Poco frecuentes: rash vesiculoampollosa (0,7% frente a 0%)
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>
Frecuentes: <i>dolor musculoesquelético (6,7% frente a 2,6%), dolor cervical (2,7 % frente a 0 %),</i> artritis (1,3% frente a 0,7%)
<u>Trastornos renales y urinarios</u>
Frecuentes: urgencia miccional (1,3% frente a 0,7%)
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>
Frecuentes: fiebre (2,7% frente a 1,3%), malestar (2% frente a 0%)

Terapia coadyuvante

En la siguiente lista se incluyen las reacciones adversas más frecuentes en estudios controlados con placebo en pacientes tratados con 1 mg/día de rasagilina (grupo de rasagilina n = 380, grupo placebo n = 388). Entre paréntesis figura la frecuencia de la reacción adversa (% de pacientes) de rasagilina frente a placebo, respectivamente.

Las reacciones adversas con al menos un 2% de diferencia frente a placebo están marcadas en *cursiva*.

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$).

<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</u>
Poco frecuentes: melanoma cutáneo (0,5% frente a 0,3%)
<u>Trastornos del Metabolismo y de la nutrición</u>
Frecuentes: disminución del apetito (2,4% frente a 0,8%)
<u>Trastornos psiquiátricos</u>
Frecuentes: alucinaciones (2,9% frente a 2,1%), sueños anormales (2,1% frente a 0,8%)
Poco frecuentes: <i>confusión (0,8% frente a 0,5%)</i>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>
Muy frecuentes: <i>disquinesia (10,5 % frente a 6,2 %)</i> ,
Frecuentes: distonía (2,4% frente a 0,8%), síndrome del túnel carpiano (1,3% frente a 0%), trastorno del equilibrio (1,6% frente a 0,3%)
Poco frecuentes: accidente cerebrovascular (0,5% frente a 0,3%)
<u>Trastornos cardíacos</u>
Poco frecuentes: angina de pecho (0,5% frente a 0%),
<u>Trastornos vasculares</u>
Frecuentes: <i>hipotensión ortostática (3,9% frente a 0,8%)</i>
<u>Trastornos gastrointestinales:</u>
Frecuentes: <i>dolor abdominal (4,2% frente a 1,3%), estreñimiento (4,2 % frente a 2,1 %), náuseas y vómitos (8,4 % frente a 6,2%)</i> sequedad de boca (3,4% frente a 1,8%)
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>
Frecuentes: rash (1,1% frente a 0,3%)
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>
Frecuentes: artralgia (2,4% frente a 2,1%), dolor cervical (1,3 % frente a 0,5 %)
<u>Exploraciones complementarias</u>
Frecuentes: <i>disminución de peso (4,5% frente a 1,5%)</i>
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>
Frecuentes: caída (4,7% frente a 3,4%)

La enfermedad de Parkinson se asocia con síntomas de alucinaciones y confusión. En la experiencia post comercialización, se han observado también estos síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con rasagilina.

Se conocen reacciones adversas graves con el uso concomitante de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la MAO. En el período de post comercialización se han notificado casos de Síndrome serotoninérgico asociados con agitación, confusión, rigidez, pirexia y mioclono por pacientes tratados con antidepresivos/IRSN concomitantemente con rasagilina.

Ensayos clínicos de rasagilina no permitieron el uso concomitante de fluoxetina o fluvoxamina con rasagilina, pero se permitieron los siguientes antidepresivos y dosis en los ensayos de rasagilina: amitriptilina \leq 50mg/día, trazodona \leq 100 mg/día, citalopram \leq 20mg/día, sertralina \leq 100 mg/día y paroxetina \leq 30mg/día.

No hubo casos de síndrome serotoninérgico en el programa clínico de rasagilina en el cual 115 pacientes fueron expuestos concomitantemente a rasagilina y tricíclicos y 141 pacientes fueron expuestos a rasagilina y ISRS/IRSN.

En el período post comercialización se han notificado casos de elevación de la presión sanguínea, incluyendo casos raros de crisis hipertensivas asociado con ingestión de cantidades desconocidas de alimentos ricos en tiramina, en pacientes que tomaban rasagilina.

Con inhibidores de la MAO se han notificado interacciones medicamentosas con el uso concomitante de medicamentos simpaticomiméticos.

En el período post comercialización hubo un caso de elevación de la presión sanguínea en un paciente que usaba el vasoconstrictor oftálmico hidrocloreuro de tetrahidrozolina mientras tomaba rasagilina.

Trastornos del control de los impulsos

En pacientes tratados con agonistas de la dopamina o con otros tratamientos dopaminérgicos se puede producir ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivos, episodios de consumo intensivo de alimentos y alimentación compulsiva. Se ha notificado también un patrón similar de trastornos del control de los impulsos con rasagilina después de la comercialización, que incluyó también compulsiones, pensamientos obsesivos y comportamiento impulsivo (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

Sobredosificación: Los síntomas notificados después de una sobredosis de AZILECT en dosis de 3 mg a 100 mg incluyeron: disforia, hipomanía, crisis hipertensiva y síndrome serotoninérgico.

La sobredosis puede asociarse a una inhibición significativa de la MAO-A y la MAO-B. En un estudio de dosis única en voluntarios sanos recibieron 20 mg/día de rasagilina y en un estudio de 10 días en voluntarios sanos recibieron 10 mg/día de rasagilina. Las reacciones adversas fueron leves o moderadas y no estuvieron relacionadas con el tratamiento de rasagilina. En un estudio con dosis escalonadas en pacientes en terapia crónica con levodopa tratados con 10 mg/día de rasagilina, se comunicaron reacciones adversas cardiovasculares (incluida hipertensión e hipotensión postural), que desaparecieron al interrumpir el tratamiento. Estos síntomas tienen cierta similitud con los observados en inhibidores de la MAO no-selectivos.

No existe un antídoto específico. En caso de sobredosis se debe controlar a los pacientes e instaurar el tratamiento sintomático y de soporte pertinente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsonianos. Inhibidores Monoamino oxidasa B.

Código ATC: N04BD02

Mecanismo de acción:

La rasagilina ha demostrado ser un inhibidor selectivo de la MAO-B potente e irreversible, que puede causar un aumento de las concentraciones extracelulares de dopamina en el cuerpo estriado. La alta concentración de dopamina y el subsiguiente aumento de la actividad dopaminérgica son los probables mediadores de los efectos beneficiosos de la rasagilina observados en modelos de disfunción motora dopaminérgica.

El 1-aminoindano, es el principal metabolito activo y no es un inhibidor de la MAO-B.

Estudios clínicos:

La eficacia de rasagilina se determinó en tres estudios: como tratamiento monoterápico en el estudio I y como terapia coadyuvante de levodopa en los estudios II y III.

Monoterapia:

En el estudio I se aleatorizó a 404 pacientes a tratamiento durante 26 semanas con placebo (138 pacientes), rasagilina 1 mg/día (134 pacientes) o rasagilina 2 mg/día (132 pacientes), no se comparó a ninguna sustancia activa.

En este estudio, el criterio principal de valoración para determinar la eficacia fue el cambio con respecto al valor basal de la puntuación total de la escala de evaluación de la enfermedad de Parkinson unificada (UPDRS, partes I - III). La diferencia entre los valores medios en el control basal y en la semana 26/final (LOCF, Última Observación Realizada) fue estadísticamente significativa (UPDRS, partes I – III para rasagilina 1 mg comparada con placebo - 4,2, IC de 95 % [-5,7, -2,7]; $p < 0,0001$; para rasagilina 2 mg comparada con placebo -3,6, IC de 95 % [-5,0, -2,1]; $p < 0,0001$), (UPDRS, Motor, Parte II: para rasagilina 1 mg comparada con placebo -2,7, IC de 95% [-3,87, -1,55]; $p < 0,0001$; ; para rasagilina 2 mg comparada con placebo -1,68, IC de 95% [-2,85, -0,51]; $p = 0,0050$). El efecto fue evidente aunque su magnitud fue moderada en la población de pacientes con enfermedad leve. Hubo un efecto beneficioso y significativo en la calidad de vida (evaluado por la escala PD-QUALIF).

Terapia coadyuvante:

En el estudio II, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con placebo (229 pacientes) o a uno con rasagilina 1 mg/día (231 pacientes) o al inhibidor COMT (catecol-o-metil transferasa), entacapona, 200 mg, tomados concomitantemente con dosis programadas de levodopa (LD)/inhibidor de la descarboxilasa (227 pacientes) y tratados durante 18 semanas. En el estudio III, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a un tratamiento de placebo (159 pacientes), de rasagilina 0,5 mg/día (164 pacientes) o de rasagilina 1 mg/día (149 pacientes) y tratados durante 26 semanas.

En ambos estudios, la variable principal de eficacia fue el cambio durante el periodo de tratamiento, respecto al valor basal, del número medio de horas pasadas en estado “OFF” durante el día (determinado a través de los diarios de “24 horas” rellenos por el paciente en su domicilio durante los 3 días anteriores a cada una de las visitas de evaluación).

En el estudio II, la diferencia media del número de horas en estado “OFF”, en relación con el placebo, fue de -0,78 h, IC de 95 % [-1,18, -0,39 h], $p = 0,0001$. La disminución diaria total media en el tiempo OFF en el grupo de entacapona (-0,80 h, IC de 95 % [-1,20, -0,41], $p < 0,0001$) fue similar al observado en el grupo de rasagilina 1 mg. En el estudio III, la diferencia media en relación con el placebo fue de -0,94 h, IC de 95 % CI [-1,36, -0,51], $p < 0,0001$. También se observó una mejora estadísticamente significativa respecto al placebo en el grupo de rasagilina 0,5 mg, aunque la magnitud del efecto fue menor. La validez de los resultados de la variable primaria de eficacia se confirmó en una batería de modelos estadísticos adicionales y se demostró en tres cohortes (por intención de tratar, por protocolo y por pacientes que completaron el estudio).

Los criterios secundarios de valoración para determinar la eficacia incluyeron evaluaciones globales de la mejora realizadas por el examinador, puntuaciones de la subescala Actividades de la Vida Diaria (ADL) durante el estado OFF y de la UPDRS motora durante el estado ON. Rasagilina produjo beneficios estadísticamente significativos en comparación con el placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Rasagilina se absorbe con rapidez y alcanza la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) a las 0,5 horas aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta de una dosis única de rasagilina es alrededor del 36 %.

Los alimentos no afectan al $T_{\text{máx}}$ de rasagilina, aunque cuando se toma el medicamento con una comida rica en grasas la $C_{\text{máx}}$ y la exposición (AUC) disminuyen alrededor del 60 y el 20 %, respectivamente. Puesto que la AUC no se afecta sustancialmente, se puede administrar rasagilina tanto durante las comidas como fuera de ellas.

Distribución: El volumen medio de distribución después de una dosis única intravenosa de rasagilina es de 243 l. La unión a proteínas plasmáticas después de una dosis oral única de rasagilina marcada con ^{14}C , se aproxima al 60 - 70 %.

Metabolismo: La rasagilina experimenta una biotransformación casi completa en el hígado antes de la excreción. La rasagilina se metaboliza principalmente por dos vías: N-dealquilación y/o hidroxilación con formación de 1-aminoindano, 3-hidroxi-N-propargil-1-aminoindano y 3-hidroxi-1-aminoindano. Experimentos *in vitro* indican que las dos vías metabólicas de rasagilina dependen del sistema del citocromo P450, siendo la CYP1A2 la principal isoenzima implicada en el metabolismo de rasagilina. También se observó que la conjugación de rasagilina y de sus metabolitos es una de las principales vías de eliminación formadora de glucurónidos.

Excreción: Después de la administración oral de rasagilina marcada con ^{14}C , la eliminación se produce, en primer lugar, a través de la orina (62,6 %) y, en segundo, por vía fecal (21,8 %), con una recuperación total de 84,4 % de la dosis en un periodo de 38 días. Menos del 1 % de rasagilina se excreta de forma inalterada por la orina.

Linealidad/No-linealidad: La farmacocinética de la rasagilina es lineal para dosis entre 0,5 y 2 mg. Su vida media es de 0,6 - 2 horas.

Características de pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática: En sujetos con insuficiencia hepática leve, el AUC y la $C_{\text{máx}}$ aumentaron en 80 % y 38 %, respectivamente. En sujetos con insuficiencia hepática moderada, el AUC y la $C_{\text{máx}}$ aumentaron en un 568 % y 83 %, respectivamente (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal: Las características farmacocinéticas de rasagilina en sujetos con insuficiencia renal leve (CLcr 50 - 80 ml/min) y moderada (CLcr 30 - 49 ml/min) fueron similares a las de los sujetos sanos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y toxicidad para la reproducción.

Rasagilina no es potencialmente genotóxico *in vivo* y en varios sistemas *in vitro* usando bacterias o hepatocitos. En presencia de activación de metabolito, rasagilina produjo un aumento de aberraciones cromosómicas a concentraciones con excesiva citotoxicidad, que son inalcanzables en condiciones clínicas de uso.

Rasagilina no fue carcinogénico en ratas en exposición sistémica, 84-339 veces la exposición plasmática esperada en humanos a 1 mg/día. En ratones, las incidencias aumentadas de adenoma combinado bronquiolar/alveolar y /o carcinoma se observaron a exposiciones sistémicas, 144-213 veces la exposición plasmática esperada en humanos a 1 mg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Almidón de maíz
Almidón de maíz pregelatinizado
Sílice coloidal anhidra
Acido esteárico
Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blisters: 3 años
Frascos: 3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters: envase blíster aluminio/aluminio de 7, 10, 28, 30, 100 o 112 comprimidos.
Envase blíster precortado unidosis aluminio/alumnio de 10 x 1, 30 x 1 y 100 x 1 comprimidos.
Frascos: frasco blanco de polietileno de alta densidad, con o sin tapón a prueba de niños, conteniendo 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/304/001-010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de febrero de 2005

Fecha de la última revalidación: 21 de septiembre de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Para obtener más información sobre este producto, se puede consultar la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN. RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 52031 GA Haarlem
Holanda

Pliva Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Croacia

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

- **OTRAS CONDICIONES**

PSURs

El siguiente PSUR se presentará con frecuencia trienal (cubriendo el período del 3 de enero de 2010 al 2 de enero de 2013).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
(ESTUCHE PARA ENVASES TIPO BLISTER)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AZILECT 1 mg comprimidos
rasagilina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 1 mg de rasagilina (como mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACEUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

Cad.: {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
2031 GA Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AZILECT

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AZILECT 1 mg comprimidos
rasagilina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

Cad.: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

5. OTROS

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR,
(ESTUCHE PARA FRASCO Y ETIQUETA DEL FRASCO)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AZILECT 1 mg comprimidos
rasagilina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 1 mg de rasagilina (como mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACEUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

Cad.: {MM/AAAA }

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
2031 GA Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/304/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AZILECT

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

AZILECT 1 mg comprimidos Rasagilina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es AZILECT y para qué se utiliza
2. Antes de tomar AZILECT
3. Cómo tomar AZILECT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AZILECT
6. Información adicional

1. QUÉ ES AZILECT Y PARA QUÉ SE UTILIZA

AZILECT está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Puede usarse junto con o sin Levodopa (otro medicamento usado para tratar la enfermedad de Parkinson).

Con la enfermedad de Parkinson hay una pérdida de células que producen dopamina en el cerebro. Dopamina es un compuesto químico del cerebro involucrado en el control del movimiento. AZILECT ayuda a incrementar y mantener los niveles de dopamina en el cerebro.

2. ANTES DE TOMAR AZILECT

No tome AZILECT

- si es alérgico (hipersensible) a la rasagilina o a cualquiera de los demás componentes de AZILECT.
- si padece problemas hepáticos graves.

No tome los siguientes medicamentos mientras esté tomando AZILECT:

- Inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) (ej. para el tratamiento de la depresión o la enfermedad de Parkinson, o para otra indicación) incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción ej. Hierba de San Juan.
- Petidina (analgésico potente).

Debe esperar al menos 14 días después de cesar el tratamiento con AZILECT y de iniciar el tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina.

Tenga especial cuidado con AZILECT

- Si usted padece problemas hepáticos de leves a moderados.
- Debe hablar con su médico ante cualquier cambio sospechoso en la piel.

Niños

AZILECT no está recomendado a menores de 18 años.

Uso de otros medicamentos

Por favor, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta o si usted fuma o tiene la intención de dejar de fumar.

Pida consejo médico antes de tomar alguno de los siguientes medicamentos junto con AZILECT:

- Ciertos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina, antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos).
- El antibiótico ciprofloxacino utilizado contra infecciones.
- El antitusivo dextrometorfano.
- Simpaticomiméticos como los que se encuentran en gotas oftálmicas, descongestivos nasales y orales y medicamentos anticatarrales conteniendo efedrina o pseudoefedrina.

Debe evitarse el uso de AZILECT junto con antidepresivos que contengan fluoxetina o fluvoxamina. Si usted está empezando su tratamiento con AZILECT, debe esperar al menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina.

Si usted está empezando su tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina, debe esperar al menos 14 días desde de la interrupción del tratamiento con AZILECT.

Informe a su médico si usted o su familia/cuidador advierten que está presentando comportamientos raros en los que no puede resistir el impulso, la necesidad imperiosa o el ansia de realizar ciertas actividades perjudiciales o nocivas para usted o para otros. Estos se denominan trastornos del control de los impulsos. En pacientes que toman AZILECT u otros medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson se han observado comportamientos tales como compulsiones, pensamientos obsesivos, ludomanía, gastos excesivos, comportamiento impulsivo y un impulso sexual anormalmente alto o un aumento de los pensamientos o sentimientos sexuales. Su médico puede tener que ajustar o interrumpir su dosis.

Toma de Azilect con los alimentos y bebidas

Azilect puede tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducción o uso de máquinas. **Pida consejo médico antes de conducir o usar máquinas.**

3. CÓMO TOMAR AZILECT

Siga exactamente las instrucciones de administración de Azilect indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal de AZILECT es 1 comprimido de 1 mg tomado por la boca, una vez al día. AZILECT puede tomarse con o sin alimento.

Si toma más AZILECT del que debiera

Si piensa que usted ha tomado más comprimidos de AZILECT de los que debiera, informe inmediatamente a su médico o farmacéutico. Lleve consigo el envase/frasco de AZILECT para mostrarlo al médico o al farmacéutico.

Si olvidó tomar AZILECT

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis normalmente, cuando le toque tomarla.

Si interrumpe el tratamiento con AZILECT

No deje de tomar AZILECT sin consultar antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, AZILECT puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han comunicado los siguientes efectos adversos en ensayos clínicos controlados con placebo:

La frecuencia de posibles efectos secundarios listados más abajo se define usando la siguiente convención:

- *Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes).*
- *Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes).*
- *Poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes).*
- *Raras (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes).*
- *Muy raras (afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes).*
- *No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*

Muy frecuentes:

- Movimientos anormales (disquinesia).
- Cefalea.

Frecuentes:

- Dolor abdominal.
- Caídas.
- Alérgia.
- Fiebre.
- Síndrome gripal (influenza).
- Malestar general.
- Dolor de cuello.
- Dolor de pecho (angina de pecho).
- Presión sanguínea baja al ponerse de pie con síntomas como mareos/ rodamientos de cabeza. (Hipotensión ortostática)
- Disminución del apetito.
- Estreñimiento.
- Boca seca.
- Náuseas y vómitos.
- Flatulencia.
- Alteración de los resultados de análisis sanguíneos (leucopenia).
- Dolor articular (artralgia).
- Dolor musculoesquelético.
- Inflamación de articulaciones (artritis).
- Entumecimiento y debilidad muscular de la mano (síndrome del túnel carpiano).
- Disminución de peso.
- Sueños anormales.
- Dificultad de coordinación muscular (trastorno del equilibrio).
- Depresión.
- Mareos (vértigo).
- Contracciones musculares prolongadas (distonía).
- Goteo nasal (rinitis).
- Irritación de la piel (dermatitis).
- Erupción.

- Enrojecimiento ocular (conjuntivitis).
- Urgencia miccional.

Poco frecuentes:

- Ictus (accidente cerebrovascular).
- Ataque al corazón (infarto de miocardio).
- Rash ampolloso (rash vesiculoampolloso).

Además, en los ensayos clínicos comparados con placebo, se observó cáncer de piel en alrededor del 1% de pacientes. Sin embargo, la evidencia científica indica que la enfermedad de Parkinson, y no un medicamento en particular, está asociada con un mayor riesgo de cáncer de piel (no exclusivamente melanoma). Usted debe hablar con su médico ante cualquier cambio sospechoso en la piel.

La enfermedad de Parkinson se asocia con síntomas de alucinaciones y confusión. En la experiencia post comercialización, se han observado también estos síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con AZILECT.

Ha habido casos de pacientes que, mientras tomaban uno o más medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, eran incapaces de resistir el impulso, el deseo o la tentación de realizar una acción que podría ser perjudicial para sí mismos o para otros. Estos se denominan trastornos del control de los impulsos. En pacientes que toman AZILECT u otros medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson se han observado los siguientes trastornos:

- Pensamientos obsesivos o comportamiento impulsivo.
- Fuerte impulso de jugar excesivamente, pese a sus graves consecuencias personales o familiares.
- Interés y comportamiento sexual alterado o incrementado, de especial inquietud para usted o para otros, por ejemplo un aumento del impulso sexual.
- Compras o gastos incontrolables y excesivos.

Informe a su médico si experimenta cualquiera de estos comportamientos; contemplará modos de tratar o reducir los síntomas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE AZILECT

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice AZILECT después de la fecha de caducidad que aparece en el envase, frasco o blister. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Azilect

- El principio activo es rasagilina. Cada comprimido contiene 1 mg de rasagilina (cómo mesilato).
- Los demás componentes son manitol, sílice coloidal anhidra, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, ácido esteárico y talco.

Aspecto del producto y contenido del envase

AZILECT comprimidos se presenta en forma de comprimidos blancos ó blanquecinos, redondos, planos y biselados, con la inscripción en relieve “GIL” y “1” en la parte inferior de una de las caras y liso en la otra cara.

Los comprimidos se presentan en envases blíster de 7, 10, 28, 30, 100 y 112 comprimidos, en envases blíster precortado unidosis de 10 x 1, 30 x 1, 100 x 1 comprimidos o en un frasco con 30 comprimidos. Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Bajos

Responsable de la fabricación:

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

Pliva Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Croacia

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

Pueden solicitar mas información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
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 A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

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

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

Este prospecto fue aprobado en