

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasagiline ratiopharm 1 mg, comprimés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 1 mg de rasagiline (sous forme de mésilate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé.

Comprimés blanc à blanc cassé, ronds, plats, biseautés, avec « GIL » et au-dessous « 1 » gravés en creux sur une face, l'autre face étant lisse.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Rasagiline ratiopharm est indiqué chez les adultes dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique en monothérapie (sans la lévodopa) ou en association (avec la lévodopa) chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

La dose recommandée de rasagiline est de 1 mg (un comprimé de Rasagiline ratiopharm) par jour en une prise, avec ou sans lévodopa.

#### *Sujets âgés*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

La rasagiline est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Son utilisation doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Le traitement par la rasagiline doit être instauré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients dont l'insuffisance hépatique évolue d'un stade léger vers un stade modéré, le traitement par rasagiline doit être interrompu (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune précaution particulière n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Rasagiline ratiopharm chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Rasagiline ratiopharm dans la population pédiatrique dans l'indication maladie de Parkinson.

#### Mode d'administration

Par voie orale

Rasagiline ratiopharm peut être pris pendant ou en dehors des repas.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

En association à d'autres inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (y compris les produits médicamenteux et à base de substances naturelles délivrés sans prescription, comme le millepertuis) ou à la péthidine (voir rubrique 4.5). Un intervalle libre d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'interruption de la rasagiline et le début d'un traitement par les inhibiteurs de la MAO ou la péthidine.

Insuffisance hépatique sévère.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Association de la rasagiline avec d'autres médicaments

L'association de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée (voir rubrique 4.5). Un intervalle libre d'au moins cinq semaines doit être respecté entre l'interruption de la fluoxétine et le début d'un traitement par la rasagiline. Un intervalle libre d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'interruption de la rasagiline et le début d'un traitement par la fluoxétine ou la fluvoxamine.

L'association de rasagiline et de dextrométhorphan ou de sympathomimétiques, tels que ceux présents dans certains décongestionnants administrés par voie nasale ou orale ou les traitements contre le rhume contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

#### *Association de rasagiline et de lévodopa*

Étant donné que la rasagiline potentialise les effets de la lévodopa, il existe un risque d'augmentation des effets indésirables de la lévodopa et d'exacerbation des dyskinésies préexistantes. Une diminution de la dose de lévodopa peut améliorer ces effets indésirables.

Des cas d'hypotension ont été rapportés lors de prise de rasagiline en association à la lévodopa. Les patients atteints de la maladie de Parkinson sont particulièrement sujets à l'hypotension à cause des troubles de la marche existants.

#### Effets dopaminergiques

##### *Somnolence diurne excessive et épisodes d'endormissement soudain*

La rasagiline peut engendrer une somnolence diurne et parfois, en particulier lorsqu'elle est utilisée avec d'autres médicaments dopaminergiques, un endormissement pendant les activités de la vie quotidienne. Les patients doivent être informés de ces effets et doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines au cours de leur traitement par la rasagiline. Les patients ayant eu un épisode de somnolence et/ou d'endormissement soudain doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines (voir rubrique 4.7).

##### *Troubles du contrôle des pulsions*

Des troubles du contrôle des pulsions peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou des traitements dopaminergiques. Des cas similaires de troubles du contrôle des pulsions ont également été rapportés après la commercialisation de la rasagiline. Les patients doivent être régulièrement suivis à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des pulsions. Les patients et leur entourage doivent être informés des symptômes comportementaux des troubles du contrôle des pulsions observés chez les patients traités par rasagiline, incluant la compulsion, les pensées obsessionnelles, le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les comportements impulsifs et les dépenses ou les achats compulsifs.

## Mélanome

Une étude de cohorte rétrospective a suggéré un risque possiblement augmenté de mélanome lors de l'utilisation de la rasagiline, en particulier chez les patients exposés à la rasagiline sur une plus longue durée et/ou recevant une dose cumulée de rasagiline plus élevée. Toute lésion cutanée suspecte doit faire l'objet d'une évaluation par un spécialiste. Il doit donc être conseillé aux patients de consulter un médecin en cas d'apparition d'une nouvelle lésion ou d'évolution d'une lésion existante.

## Insuffisance hépatique

Le traitement par la rasagiline doit être instauré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Son utilisation doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez les patients dont l'insuffisance hépatique évolue d'un stade léger vers un stade modéré, la rasagiline doit être interrompue (voir rubrique 5.2).

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Inhibiteurs de la MAO

L'association de rasagiline et d'autres inhibiteurs de la MAO (y compris les produits médicamenteux et à base de substances naturelles délivrés sans prescription, comme le millepertuis) est contre-indiquée dans la mesure où il existe un risque d'inhibition non sélective de la MAO susceptible de provoquer des crises hypertensives (voir rubrique 4.3).

### Péthidine

Des effets indésirables graves ont été rapportés lors de l'administration concomitante de péthidine et d'inhibiteurs de la MAO dont un autre inhibiteur sélectif de la MAO-B. L'association de rasagiline et de péthidine est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

### Sympathomimétiques

Des cas d'interactions médicamenteuses ont été notifiés lors de l'administration simultanée de sympathomimétiques avec des inhibiteurs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, l'administration concomitante de rasagiline et de sympathomimétiques, tels ceux présents dans certains décongestionnants administrés par voie nasale ou orale ou les traitements contre le rhume contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

### Dextrométhorphan

Des cas d'interactions médicamenteuses ont été rapportés lors de l'administration simultanée de dextrométhorphan et d'inhibiteurs non sélectifs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, l'administration concomitante de rasagiline et de dextrométhorphan n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

### IRSNA/ISRS/antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques

L'administration concomitante de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Pour l'utilisation concomitante de rasagiline avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) dans les essais cliniques, voir rubrique 4.8.

Des effets indésirables graves ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'ISRS, d'IRSNA, d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques et d'inhibiteurs de la MAO. Par conséquent,

compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, les antidépresseurs doivent être administrés avec précaution.

#### Agents influant sur l'activité du CYP1A2

Les études *in vitro* sur le métabolisme ont montré que le cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) est la principale enzyme responsable du métabolisme de la rasagiline.

#### *Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP1A2*

L'administration concomitante de rasagiline et de ciprofloxacine (un inhibiteur de l'isoenzyme CYP1A2) a augmenté l'aire sous la courbe (ASC) de la rasagiline de 83 %. L'administration concomitante de rasagiline et de théophylline (un substrat de l'isoenzyme CYP1A2) n'a modifié la pharmacocinétique d'aucun des deux produits. Par conséquent, les inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP1A2 sont susceptibles d'altérer les concentrations plasmatiques de rasagiline et doivent être administrés avec précaution.

#### *Inducteurs du cytochrome CYP1A2*

En raison de l'induction enzymatique du cytochrome CYP1A2 chez les patients fumeurs, les taux plasmatiques de rasagiline peuvent être réduits.

#### Autres isoenzymes du cytochrome P450

Les études *in vitro* ont montré que la rasagiline à une concentration de 1 µg/ml (équivalente à un taux 160 fois supérieur à la C<sub>max</sub> moyenne ~ 5,9 - 8,5 ng/ml obtenu chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson après l'administration répétée de 1 mg de rasagiline) n'entraînait pas d'inhibition des isoenzymes suivantes du cytochrome P450 : CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP4A. Ces résultats indiquent qu'il est peu probable que les concentrations thérapeutiques de rasagiline entraînent une interférence cliniquement significative avec les substrats de ces enzymes (voir rubrique 5.3).

#### Lévodopa et autres médicaments contre la maladie de Parkinson

Lors de l'administration de rasagiline chez des patients atteints de la maladie de Parkinson en association avec un traitement au long cours par la lévodopa, aucun effet cliniquement significatif de la lévodopa sur la clairance de la rasagiline n'a été observé.

L'administration concomitante de rasagiline et d'entacapone a augmenté la clairance orale de la rasagiline de 28 %.

#### Interaction entre la tyramine et la rasagiline

La rasagiline peut être utilisée de façon sûre sans restriction alimentaire de tyramine. Cela a été montré par les résultats de cinq études portant sur l'administration d'épreuve de tyramine (chez des volontaires et des patients souffrant de la maladie de Parkinson), ainsi que les résultats d'une surveillance à domicile de la pression artérielle après les repas (chez 464 patients traités par 0,5 ou 1 mg/jour de rasagiline ou par un placebo en association à la lévodopa pendant 6 mois sans restriction de tyramine), et le fait qu'aucun cas d'interaction médicamenteuse entre la tyramine et la rasagiline n'ait été rapporté au cours des études cliniques effectuées sans restriction de tyramine.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la rasagiline chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de rasagiline pendant la grossesse.

## Allaitement

Les données non cliniques indiquent que la rasagiline inhibe la sécrétion de prolactine, et, par conséquent, peut inhiber la lactation. Il n'a pas été établi si la rasagiline était excrétée dans le lait maternel. L'administration de rasagiline chez la femme qui allaite devra être faite avec précaution.

## Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de la rasagiline sur la fertilité humaine. Les données non cliniques indiquent que la rasagiline n'a aucun effet sur la fertilité.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Chez les patients présentant une somnolence/des épisodes d'endormissement soudain, la rasagiline peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être mis en garde concernant l'utilisation de machines dangereuses, dont les véhicules à moteur, jusqu'à avoir la certitude que la rasagiline n'entraîne pas d'effet délétère chez eux.

Les patients traités par la rasagiline et présentant une somnolence et/ou des épisodes d'endormissement soudain doivent être informés qu'il est préférable pour eux de s'abstenir de conduire des véhicules et d'effectuer des activités lors desquelles une baisse de vigilance pourrait présenter, pour eux-mêmes ou pour les autres, un risque de blessure grave ou de décès (par exemple, l'utilisation de machines), tant qu'ils n'ont pas acquis une expérience suffisante avec la rasagiline et d'autres médicaments dopaminergiques pour évaluer si leur traitement a un effet délétère ou non sur leurs capacités mentales et/ou motrices.

Si une somnolence accrue ou de nouveaux épisodes d'endormissement au cours des activités de la vie quotidienne (par exemple, en regardant la télévision, en étant passager d'une voiture, etc.) surviennent au cours du traitement, les patients ne doivent ni conduire ni participer à des activités potentiellement dangereuses.

Les patients ne doivent ni conduire, ni utiliser des machines, ni travailler en hauteur pendant leur traitement s'ils ont déjà eu des épisodes de somnolence et/ou d'endormissement soudain avant l'utilisation de la rasagiline.

Les patients doivent être mis en garde concernant les éventuels effets additifs des médicaments sédatifs, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (par exemple, benzodiazépines, antipsychotiques, antidépresseurs) utilisés en association avec la rasagiline ou en cas de prise concomitante de médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques de rasagiline (par exemple, ciproflaxine) (voir rubrique 4.4).

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Lors des études cliniques effectuées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient les suivants : céphalées, dépression, vertiges et grippe (syndrome grippal et rhinite) en monothérapie ; dyskinésie, hypotension orthostatique, chutes, douleur abdominale, nausées, vomissements et sécheresse de la bouche en association avec un traitement par lévodopa ; douleur musculo-squelettique, notamment une dorsalgie et des douleurs de la nuque, et arthralgie pour les deux types de traitement. Ces effets indésirables n'ont pas été associés à un taux élevé d'arrêt du médicament.

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et par fréquence, en appliquant les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent

( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

### *Monothérapie*

Le tableau ci-dessous comprend les effets indésirables qui ont été notifiés avec une incidence plus élevée chez les patients recevant 1 mg/jour de rasagiline au cours des études contrôlées versus placebo.

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>Infections et infestations</b>		Syndrome grippal		
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>		Carcinome cutané		
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Leucopénie		
<b>Affections du système immunitaire</b>		Réaction allergique		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			Diminution de l'appétit	
<b>Affections psychiatriques</b>		Dépression, Hallucinations*		Troubles du contrôle des pulsions*
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées		Accident vasculaire cérébral	Syndrome sérotoninergique*, Somnolence diurne excessive et épisodes d'endormissement soudain*
<b>Affections oculaires</b>		Conjonctivite		
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		Vertiges		
<b>Affections cardiaques</b>		Angine de poitrine	Infarctus du myocarde	
<b>Affections vasculaires</b>				Hypertension*
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Rhinite		
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Flatulences		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Dermatite	Éruption cutanée vésiculobulleuse	
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		Douleur musculo-squelettique, douleur de la nuque, arthrite		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Miction impérieuse		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fièvre, malaise		
*Voir rubrique Description d'une sélection d'effets indésirables				

*En association*

Le tableau ci-dessous comprend les effets indésirables qui ont été notifiés avec une incidence plus élevée chez les patients recevant 1 mg/jour de rasagiline au cours des études contrôlées versus placebo.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>			Mélanome cutané*	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Diminution de l'appétit		
<b>Affections psychiatriques</b>		Hallucinations*, rêves anormaux	Confusion	Troubles du contrôle des pulsions*
<b>Affections du système nerveux</b>	Dyskinésie	Dystonie, syndrome du canal carpien, troubles de l'équilibre	Accident vasculaire cérébral	Syndrome sérotoninergique*, Somnolence diurne excessive et épisodes d'endormissement soudain*
<b>Affections cardiaques</b>			Angine de poitrine	
<b>Affections vasculaires</b>		Hypotension orthostatique*		Hypertension*
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Douleur abdominale, constipation, nausées et vomissements, sécheresse de la bouche		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Éruption cutanée		
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		Arthralgie, cervicalgie		
<b>Investigations</b>		Perte de poids		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chutes		
*Voir rubrique Description d'une sélection d'effets indésirables				

Description d'une sélection d'effets indésirables

*Hypotension orthostatique*

Dans les études en aveugle contrôlées *versus* placebo, une hypotension orthostatique sévère a été signalée chez un sujet (0,3 %) du groupe rasagiline (en association). Aucun cas n'a été signalé chez les sujets du groupe placebo. Les données de l'essai clinique indiquent par ailleurs que l'hypotension orthostatique survient plus fréquemment durant les deux premiers mois du traitement par la rasagiline et tend à diminuer au fil du temps.

*Hypertension*

La rasagiline inhibe de façon sélective la MAO-B et n'est pas associée à une augmentation de la sensibilité à la tyramine à la dose indiquée (1 mg/jour). Dans les études en aveugle contrôlées *versus* placebo (en monothérapie et en association), aucun cas d'hypertension sévère n'a été signalé dans le groupe rasagiline. Depuis sa commercialisation, des cas d'élévation de la pression artérielle ont été rapportés chez les patients traités par rasagiline, dont de rares cas de graves crises hypertensives associées à l'ingestion d'une quantité inconnue d'aliments riches en tyramine. Depuis sa commercialisation, un cas d'élévation de la pression artérielle a été rapporté chez un patient traité par le vasoconstricteur ophtalmique hydrochlorhydrate de tétryzoline avec de la rasagiline.

*Troubles du contrôle des pulsions*

Un cas d'hypersexualité a été signalé dans une étude en monothérapie contrôlée *versus* placebo. Les symptômes suivants ont été signalés depuis la commercialisation de la rasagiline, avec une fréquence indéterminée : compulsions, achats compulsifs, dermatillomanie, syndrome de dysrégulation de la dopamine, troubles du contrôle des pulsions, comportement impulsif, kleptomanie, vol, pensées obsessionnelles, trouble obsessionnel compulsif, stéréotypie, addiction au jeu, augmentation de la libido, hypersexualité, trouble psychosexuel, comportement sexuellement inapproprié. La moitié des cas de troubles du contrôle des pulsions ont été considérés comme graves. Seuls quelques patients parmi les cas signalés ne s'étaient pas rétablis au moment du signalement.

*Somnolence excessive diurne et épisodes d'endormissement soudain*

Une somnolence excessive diurne (hypersomnie, léthargie, sédation, crises de sommeil, somnolence, endormissement soudain) peut survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques. Des troubles similaires incluant une somnolence diurne excessive ont été rapportés après la commercialisation de la rasagiline.

Des cas de patients traités par rasagiline et d'autres médicaments dopaminergiques s'endormant au cours d'activités quotidiennes ont été rapportés. Bien qu'un grand nombre de ces patients aient signalé une somnolence pendant le traitement par la rasagiline en association avec d'autres médicaments dopaminergiques, certains patients ne percevaient aucun signe d'alerte, tel qu'une somnolence excessive, et s'estimaient totalement en éveil juste avant l'endormissement. Certains de ces événements ont été signalés plus d'un an après le début du traitement.

*Hallucinations*

La maladie de Parkinson est associée à des symptômes à type d'hallucinations et de confusion. Au cours du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, ces symptômes ont également été observés chez des patients souffrant de maladie de Parkinson traités par la rasagiline.

*Syndrome sérotoninergique*

Lors des essais cliniques de la rasagiline, l'utilisation concomitante de fluoxétine ou de fluvoxamine et de rasagiline n'était pas autorisée, mais les antidépresseurs suivants étaient autorisés aux posologies recommandées : amitriptyline  $\leq 50$  mg/jour, trazodone  $\leq 100$  mg/jour, citalopram  $\leq 20$  mg/jour, sertraline  $\leq 100$  mg/jour et paroxétine  $\leq 30$  mg/jour (voir rubrique 4.5).

Depuis sa commercialisation, des cas de syndrome sérotoninergique pouvant menacer le pronostic vital associés à de l'agitation, des confusions, de la rigidité, de la fièvre et des myoclonies ont été notifiés chez des patients traités par antidépresseurs, mépéridine, tramadol, méthadone ou propoxyphène en association avec la rasagiline.

#### *Mélanome malin*

L'incidence du mélanome cutané dans les études cliniques contrôlées contre placebo était de 2/380 (0,5 %) dans le groupe où la rasagiline 1 mg était associée à un traitement par lévodopa, contre une incidence de 1/388 (0,3 %) dans le groupe placebo. D'autres cas de mélanome malin ont été signalés depuis la commercialisation de la rasagiline. Dans tous les rapports, ces cas ont été considérés comme graves.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

Les symptômes rapportés lors de surdosage de la rasagiline à des posologies comprises entre 3 mg et 100 mg ont inclus des états hypomanes, des crises hypertensives et des syndromes sérotoninergiques.

Un surdosage peut être associé à une inhibition significative à la fois de la MAO-A et de la MAO-B. Au cours d'une étude à dose unique, des volontaires sains ont reçu 20 mg/jour et au cours d'une étude de dix jours, des volontaires sains ont reçu 10 mg/jour. Les effets indésirables ont été légers ou modérés, et n'ont pas été imputables au traitement par la rasagiline. Au cours d'une étude d'augmentation de dose chez des patients sous traitement au long cours par la lévodopa recevant de la rasagiline à la posologie de 10 mg/jour, il a été notifié des effets indésirables cardiovasculaires (comprenant hypertension et hypotension orthostatique) qui ont disparu après l'interruption du traitement. Ces symptômes s'apparentent à ceux observés avec les inhibiteurs non sélectifs de la MAO.

### Prise en charge

Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés et un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être mis en œuvre.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antiparkinsoniens, inhibiteurs de la monoamine oxydase B, code ATC : N04BD02

### Mécanisme d'action

Il a été montré que la rasagiline est un inhibiteur sélectif puissant et irréversible de la MAO-B qui pourrait provoquer une augmentation des concentrations extracellulaires de dopamine dans le striatum.

L'augmentation de la concentration de dopamine et l'accroissement consécutif de l'activité dopaminergique sont vraisemblablement responsables des effets bénéfiques de la rasagiline observés dans des modèles de dysfonctionnement moteur dopaminergique.

Le 1-amino-indane, principal métabolite, actif n'est pas un inhibiteur de la MAO-B.

### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de la rasagiline a été établie dans trois études : en monothérapie dans l'étude I, et en association à la lévodopa dans les études II et III.

#### *Monothérapie*

Dans l'étude I, 404 patients ont été randomisés afin de recevoir soit un placebo (138 patients), soit la rasagiline à la dose de 1 mg/jour (134 patients), ou à la dose de 2 mg/jour (132 patients) ; ils ont été traités pendant 26 semaines, il n'y avait pas de comparateur actif.

Au cours de cette étude, le critère principal d'efficacité a été le changement par rapport aux valeurs initiales du score total de l'Échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS, parties I-III). La différence entre le changement moyen par rapport aux valeurs initiales à la semaine 26 ou à l'arrêt du protocole (en LOCF : dernière observation reportée) a été statistiquement significative (UPDRS, parties I-III : pour la rasagiline 1 mg par rapport au placebo -4,2 ; IC à 95 % [-5,7 ; -2,7] ;  $p < 0,0001$  ; pour la rasagiline 2 mg par rapport au placebo -3,6 ; IC à 95 % [-5,0 ; -2,1] ;  $p < 0,0001$ ). UPDRS Moteur, partie II : pour la rasagiline 1 mg par rapport au placebo -2,7 ; IC à 95 % [-3,87 ; -1,55] ;  $p < 0,0001$  ; pour la rasagiline 2 mg par rapport au placebo -1,68 ; IC à 95 % [-2,85 ; -0,51] ;  $p = 0,0050$ ). L'effet fut évident bien que d'amplitude modeste dans cette population de patients présentant une maladie légère. L'effet sur la qualité de vie fut significatif et bénéfique (mesure avec l'échelle PD-QUALIF).

#### *En association*

Dans l'étude II, les patients ont été randomisés pour recevoir soit un placebo (229 patients), soit de la rasagiline à la dose de 1 mg/jour (231 patients), soit un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT), l'entacapone, à la dose de 200 mg, administrés en association à des posologies programmées de lévodopa / inhibiteur de la décarboxylase (227 patients), et ont été traités pendant 18 semaines.

Dans l'étude III, les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo (159 patients), de la rasagiline à la dose de 0,5 mg/jour (164 patients), ou à la dose de 1 mg/jour (149 patients), et ont été traités pendant 26 semaines. Dans les deux études, le critère principal d'efficacité a été le changement pendant la période de traitement (par rapport aux valeurs initiales) du nombre moyen d'heures passées en période « OFF » au cours de la journée (déterminé par des agendas sur « 24 heures » complétés à domicile pendant les trois jours précédant chaque visite d'évaluation).

Dans l'étude II, la différence moyenne du nombre d'heures passées en période « OFF » par rapport au placebo a été de -0,78 h, IC à 95 % [-1,18 ; -0,39],  $p = 0,0001$ .

La diminution moyenne quotidienne totale du temps OFF a été similaire dans le groupe entacapone (-0,80 h, IC à 95 % [-1,20 ; -0,41],  $p < 0,0001$ ) à celle observée dans le groupe rasagiline à 1 mg. Dans l'étude III, la différence moyenne par rapport au placebo a été de -0,94 h, IC à 95 % [-1,36, -0,51],  $p < 0,0001$ . Il a également été observé une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo dans le groupe rasagiline 0,5 mg, bien que l'amplitude de l'amélioration ait été plus faible. La robustesse des résultats pour le critère d'efficacité primaire a été confirmée dans une batterie de modèles statistiques supplémentaires, et a été démontrée dans trois cohortes (en intention de traiter, per protocole et chez les patients ayant complété l'étude).

Les critères secondaires d'efficacité ont inclus les évaluations globales de l'amélioration par l'examineur, les scores de la sous-échelle des activités de la vie quotidienne (Activities of Daily Living, ADL) pendant les périodes OFF et l'UPDRS symptômes moteurs pendant les périodes ON. La rasagiline a apporté un bénéfice statistiquement significatif par rapport au placebo.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

La rasagiline est rapidement absorbée, et atteint sa concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) en approximativement 0,5 heure. La biodisponibilité absolue d'une dose unique de rasagiline est d'environ 36 %. L'alimentation n'affecte pas le  $T_{max}$  de la rasagiline, bien que la  $C_{max}$  et l'exposition (ASC) soient diminuées respectivement d'environ 60 % et 20 % lorsque le médicament est administré avec un repas riche en graisses. Dans la mesure où l'ASC n'est pas considérablement modifiée, la rasagiline peut être administrée pendant ou en dehors de repas.

### Distribution

Le volume moyen de distribution après une administration intraveineuse unique de rasagiline est de 243 l. La liaison aux protéines plasmatiques après administration orale d'une dose unique de rasagiline marquée au  $^{14}C$  est d'environ 60 à 70 %.

### Biotransformation

La rasagiline est métabolisée presque complètement dans le foie avant son excrétion. Le métabolisme de la rasagiline est effectué par deux voies principales : une N-désalkylation et/ou une hydroxylation conduisant à la formation des dérivés : 1-amino-indane, 3-hydroxy-N-propargyl-1-amino-indane et 3-hydroxy-1-amino-indane. Les expérimentations *in vitro* ont indiqué que les deux voies du métabolisme de la rasagiline sont dépendantes du système du cytochrome P450, la principale isoenzyme participant au métabolisme de la rasagiline étant CYP1A2. La conjugaison de la rasagiline et de ses métabolites est également une voie majeure d'élimination, entraînant la formation de glucuroconjugués. Les expériences menées *ex vivo* et *in vitro* démontrent que la rasagiline n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des principales enzymes CYP450 (voir rubrique 4.5).

### Élimination

Après l'administration orale de rasagiline marquée au  $^{14}C$ , l'élimination se fait principalement par voie urinaire (62,6 %), et secondairement par les fèces (21,8 %), avec une récupération totale de 84,4 % de la dose sur une période de 38 jours. Moins de 1 % de la rasagiline est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

### Linéarité/non linéarité

La pharmacocinétique de la rasagiline est linéaire dans un intervalle de dose compris entre 0,5 et 2 mg chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Sa demi-vie terminale est de 0,6 - 2 heures.

### Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, l'ASC et la  $C_{max}$  ont été respectivement augmentées de 80 % et de 38 %. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, l'ASC et la  $C_{max}$  ont été respectivement augmentées de 568 % et de 83 % (voir rubrique 4.4).

### Insuffisance rénale

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la rasagiline chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50 - 80 ml/mn) et modérée (clairance de la créatinine 30 - 49 ml/mn) ont été similaires à celles des sujets sains.

### Sujets âgés

L'âge a peu d'influence sur les propriétés pharmacocinétiques de la rasagiline chez les sujets âgés (> 65 ans) (voir rubrique 4.2).

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

La rasagiline n'a pas montré de risque génotoxique ni *in vivo*, ni dans plusieurs études *in vitro* sur des bactéries ou des hépatocytes. En cas d'activation métabolique, à des concentrations hautement cytotoxiques qui ne seront pas atteintes lors de l'utilisation clinique, la rasagiline a entraîné une augmentation des aberrations chromosomiques.

La rasagiline ne s'est pas montrée carcinogène chez le rat à des expositions systémiques 84 à 339 fois supérieures aux concentrations plasmatiques attendues chez l'homme à la posologie de 1 mg/jour. Chez la souris, une augmentation des incidences des associations d'adénomes bronchio-alvéolaires et/ou de carcinomes a été observée à des expositions systémiques 144 à 213 fois supérieures aux concentrations plasmatiques attendues chez l'homme à la posologie de 1 mg/jour.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol  
Amidon de maïs  
Amidon de maïs pré-gélatinisé  
Silice colloïdale anhydre  
Acide stéarique  
Talc

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Plaquettes: 3 ans  
Flacons : 3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Plaquettes

Plaquettes aluminium / aluminium de 7, 10, 28, 30, 100 et 112 comprimés.  
Plaquettes aluminium/aluminium pour délivrance à l'unité de 10 x 1, 30 x 1 et 100 x 1 comprimés.

#### Flacons

Flacon en polyéthylène de haute densité blanc avec ou sans bouchon de sécurité à l'épreuve des enfants contenant 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/977/001-010

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 12 Janvier 2015

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.  
Swensweg 5  
NL-2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

Pliva Croatia Ltd.  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10000 Zagreb  
Croatie

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR DES PLAQUETTES THERMOFORMEES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rasagiline ratiopharm 1 mg comprimés  
rasagiline

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 1 mg de rasagiline (sous forme de mésilate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Teva B.V.  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/977/001  
EU/1/14/977/002  
EU/1/14/977/003  
EU/1/14/977/004  
EU/1/14/977/005  
EU/1/14/977/006  
EU/1/14/977/008  
EU/1/14/977/009  
EU/1/14/977/010

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasagiline ratiopharm

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :

SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rasagiline ratiopharm 1 mg comprimés  
rasagiline

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Teva B.V.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**EMBALLAGE EXTERIEUR DES PILULIERS**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rasagiline ratiopharm 1 mg comprimés  
rasagiline

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 1 mg de rasagiline (sous forme de mésilate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

30 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Teva B.V.  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/977/007

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasagiline ratiopharm

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETAGE DU FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Rasagiline ratiopharm 1 mg comprimés  
rasagiline

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 1 mg de rasagiline (sous forme de mésilate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

30 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voir orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Teva B.V.  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/14/977/007

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasagiline ratiopharm

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Rasagiline ratiopharm 1 mg, comprimés rasagiline

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que Rasagiline ratiopharm et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rasagiline ratiopharm
3. Comment prendre Rasagiline ratiopharm
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rasagiline ratiopharm
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Rasagiline ratiopharm et dans quels cas est-il utilisé**

Rasagiline ratiopharm contient de la rasagiline en tant que substance active et est indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson chez les adultes. Il peut être utilisé avec ou sans lévodopa (un autre médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson).

La maladie de Parkinson se caractérise par une perte de cellules qui produisent de la dopamine dans le cerveau. La dopamine est une substance chimique du cerveau impliquée dans le contrôle des mouvements. Rasagiline ratiopharm aide à augmenter et maintenir les concentrations de dopamine dans le cerveau.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rasagiline ratiopharm**

##### **Ne prenez jamais Rasagiline ratiopharm**

- Si vous êtes allergique à la rasagiline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous souffrez de troubles hépatiques graves.

Ne prenez jamais les médicaments suivants pendant le traitement par Rasagiline ratiopharm :

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (par exemple pour le traitement de la dépression ou de la maladie de Parkinson ou pour toute autre indication), y compris dans les produits médicamenteux ou naturels sans ordonnance, par exemple le millepertuis.
- Péthidine (un médicament puissant contre la douleur).

Vous devez attendre au moins 14 jours entre l'interruption d'un traitement par Rasagiline ratiopharm et le début d'un traitement par les inhibiteurs de la MAO ou la péthidine.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Rasagiline ratiopharm

- Si vous souffrez de problèmes hépatiques.
- En cas de lésions suspectes de votre peau, parlez-en à votre médecin. Le traitement par Rasagiline ratiopharm pourrait augmenter le risque de cancer de la peau.

Contactez votre médecin si vous ou votre entourage constatez un comportement inhabituel durant lequel vous ne pouvez pas résister à la pulsion, à l'envie ou au désir d'effectuer des activités dangereuses ou nuisibles pour vous-même ou votre entourage. Ces réactions sont appelées trouble du comportement des pulsions. Chez les patients traités par Rasagiline ratiopharm et/ou d'autres médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson, des comportements tels que des impulsions, des pensées obsessionnelles, une addiction aux jeux, des dépenses excessives, un comportement impulsif et une libido augmentée ou une augmentation des pensées ou sentiments sexuels ont été observés. Votre médecin pourra être amené à ajuster ou arrêter votre traitement (voir rubrique 4).

Rasagiline ratiopharm peut provoquer une somnolence et vous pouvez vous endormir soudainement au cours des activités quotidiennes, en particulier si vous prenez d'autres médicaments dopaminergiques (utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson). Pour obtenir plus d'informations, voir la rubrique Conduite de véhicules et utilisation de machines.

### **Enfants et adolescents**

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Rasagiline ratiopharm chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, Rasagiline ratiopharm n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Rasagiline ratiopharm**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Plus particulièrement, informez votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants :

- Certains antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques),
- La ciprofloxacine : un antibiotique utilisé contre les infections,
- Le dextrométhorphan : un antitussif,
- Des sympathomimétiques comme ceux contenus dans certains décongestionnants administrés par voie ophtalmique, nasale ou orale et les médicaments contre le rhume contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine.

L'utilisation de Rasagiline ratiopharm avec des antidépresseurs contenant de la fluoxétine ou de la fluvoxamine doit être évitée.

Si vous devez commencer un traitement par Rasagiline ratiopharm, vous devez attendre au moins cinq semaines après l'interruption d'un traitement par la fluoxétine.

Si vous devez débiter un traitement par la fluoxétine ou la fluvoxamine, vous devez attendre au moins quatorze jours après l'interruption d'un traitement par Rasagiline ratiopharm.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous fumez ou avez l'intention d'arrêter de fumer. Le fait de fumer peut diminuer la quantité de Rasagiline ratiopharm présente dans le sang.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous devez éviter de prendre Rasagiline ratiopharm si vous êtes enceinte car les effets de Rasagiline ratiopharm sur la grossesse et sur l'enfant à naître ne sont pas connus.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Demandez conseil à votre médecin avant de conduire des véhicules et d'utiliser des machines, car la maladie de parkinson elle-même, ainsi que le traitement par Rasagiline ratiopharm, peuvent influencer sur votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Rasagiline ratiopharm peut provoquer des étourdissements ou une somnolence, ainsi que des épisodes d'endormissement soudain. Ces effets peuvent être renforcés si vous prenez d'autres médicaments pour traiter les symptômes de votre maladie de Parkinson, si vous prenez des médicaments pouvant vous rendre somnolent ou si vous consommez de l'alcool au cours de votre traitement par Rasagiline ratiopharm. Si vous avez déjà eu une somnolence et/ou des épisodes d'endormissement soudain par le passé ou au cours de votre

traitement par Rasagiline ratiopharm, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines (voir rubrique 2).

### **3. Comment prendre Rasagiline ratiopharm**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée de Rasagiline ratiopharm est 1 comprimé à 1 mg à avaler une fois par jour. Rasagiline ratiopharm peut être pris pendant ou en dehors des repas.

#### **Si vous avez pris plus de Rasagiline ratiopharm que vous n'auriez dû**

Si vous pensez avoir pris trop de comprimés de Rasagiline ratiopharm, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Prenez la boîte/la plaquette ou le flacon de Rasagiline ratiopharm avec vous pour le montrer au médecin ou au pharmacien.

Les symptômes signalés à la suite d'un surdosage de Rasagiline ratiopharm ont été notamment une humeur légèrement euphorique (forme légère d'épisode maniaque), une tension artérielle extrêmement élevée et un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4).

#### **Si vous oubliez de prendre Rasagiline ratiopharm**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante normalement, à l'heure habituelle.

#### **Si vous arrêtez de prendre Rasagiline ratiopharm**

N'arrêtez pas de prendre Rasagiline ratiopharm sans en avoir parlé à votre médecin avant.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Contactez immédiatement votre médecin** si vous remarquez l'un des symptômes suivants. Vous pouvez avoir besoin d'un traitement ou de conseils médicaux d'urgence :

- Si vous développez des comportements inhabituels tels que des compulsions, des pensées obsessionnelles, une addiction aux jeux, des dépenses ou des achats excessifs, un comportement impulsif et une libido augmentée ou une augmentation des pensées sexuelles (troubles du contrôle des pulsions) (voir rubrique 2).
- Si vous voyez ou entendez des choses qui ne sont pas là (hallucinations).
- Si vous présentez une quelconque association d'hallucinations, de fièvre, d'agitation, de tremblements et de sudation (syndrome sérotoninergique).

**Contactez votre médecin** si vous remarquez des modifications suspectes de la peau, car il pourrait exister un risque plus élevé de cancer de la peau (mélanome) lors de l'utilisation de ce médicament (voir rubrique 2).

#### Autres effets indésirables

*Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)*

- Mouvements involontaires (dyskinésie)
- Maux de tête

*Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)*

- Douleur abdominale
- Chute
- Allergie
- Fièvre
- Syndrome grippal
- Sensation de malaise
- Douleur de la nuque
- Douleur thoracique (angine de poitrine)
- Chute de la tension artérielle lors du passage à la position debout avec des symptômes comme une sensation vertigineuse/ un étourdissement (hypotension orthostatique)
- Diminution de l'appétit
- Constipation
- Sécheresse de la bouche
- Nausées et vomissements
- Flatulence
- Résultats anormaux des tests sanguins (leucopénie : diminution des globules blancs)
- Douleurs des articulations (arthralgies)
- Douleurs musculo-squelettiques
- Inflammation des articulations (arthrite)
- Engourdissement et faiblesse musculaire de la main (syndrome du canal carpien)
- Perte de poids
- Rêves anormaux
- Coordination musculaire difficile (ataxie)
- Dépression
- Vertiges
- Contractions musculaires prolongées (dystonie)
- Nez qui coule (rhinite)
- Irritation de la peau (dermatite)
- Éruption
- Yeux rouges (conjonctivite)
- Besoins fréquents et incontrôlables d'uriner.

*Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)*

- Attaque cérébrale (Accident Vasculaire Cérébral)
- Crise cardiaque (infarctus du myocarde)
- Formation de cloques sur la peau (éruption vésiculobulleuse)

*Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles*

- Pression artérielle élevée
- Somnolence excessive
- Endormissement soudain

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Rasagiline ratiopharm**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, le flacon ou la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Rasagiline ratiopharm**

- La substance active est la rasagiline. Chaque comprimé contient 1 mg de rasagiline (sous forme de mésilate).
- Les autres composants sont mannitol, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélatinisé, acide stéarique, talc.

### **Comment se présente Rasagiline ratiopharm et contenu de l'emballage extérieur**

Rasagiline ratiopharm se présente sous forme de comprimés blanc à blanc cassé, ronds, plats, biseautés, avec « GIL » et au-dessous « 1 » gravés en creux sur une face, l'autre face étant lisse.

Les comprimés sont présentés en plaquettes de 7, 10, 28, 30, 100 et 112 comprimés, en plaquettes pour délivrance à l'unité de 10 x 1, 30 x 1 et 100 x 1 comprimés ou en flacons contenant 30 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

### **Fabricants**

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

Pliva Croatia Ltd.  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10000 Zagreb  
Croatie

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

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

**España**

Laboratorios Davur, S.L.U.  
Tél: +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**

Actavis Pharmaceuticals Iceland ehf.  
Simi: +354 550 3300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Malta**

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

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**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 6524

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.**