

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasagiline Mylan 1 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du tartrate de rasagiline correspondant à 1 mg de rasagiline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blanc à blanc cassé, oblongs (environ 11,5 mm x 6 mm), biconvexes, avec « R9SE » gravé en creux sur une face et « 1 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rasagiline Mylan 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 Mylan) 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 la rasagiline chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de la rasagiline dans la population pédiatrique dans l'indication maladie de Parkinson.

Mode d'administration

Voie orale.

La rasagiline peut être prise avec ou sans nourriture.

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_{max} 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 Fécondité, 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 dépresseurs 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, ciprofloxacine) (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 ($< 1/10\ 000$).

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.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Syndrome grippal		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Carcinome cutané		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie		
Affections du système immunitaire		Réaction allergique		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques		Dépression, hallucinations		Troubles du contrôle des pulsions*
Affections du système nerveux	Céphalées		Accident vasculaire cérébral	Syndrome sérotoninergique* , somnolence diurne excessive et épisodes d'endormissement soudain*
Affections oculaires		Conjonctivite		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges		
Affections cardiaques		Angine de poitrine	Infarctus du myocarde	
Affections vasculaires				Hypertension*
Affections respiratoires,		Rhinite		

thoraciques et médiastinales				
Affections gastro-intestinales		Flatulences		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite	Eruption cutanée vésiculobulleuse	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Douleur musculosquelettique, douleur de la nuque, arthrite		
Affections du rein et des voies urinaires		Miction impérieuse		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		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
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Mélanome cutané*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit		
Affections psychiatriques		Hallucinations*, rêves anormaux	Confusion	Troubles du contrôle des pulsions*
Affections du système nerveux	Dyskinésie	Dystonie, syndrome du canal carpien, troubles de l'équilibre	Accident vasculaire cérébral	Syndrome sérotoninergique*, somnolence diurne excessive et épisode d'endormissement soudain*
Affections cardiaques			Angine de poitrine	
Affections vasculaires		Hypertension orthostatique*		Hypertension*

Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, constipation, nausées et vomissements, sécheresse de la bouche		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée		
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgie, cervicalgie		
Investigations		Perte de poids		
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 ≤ 50 mg/jour, trazodone ≤ 100 mg/jour, citalopram ≤ 20 mg/jour, sertraline ≤ 100 mg/jour et paroxétine ≤ 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 en 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 glucuroconjugés. 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 préclinique

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

Cellulose, microcristalline
Acide tartrique
Amidon de maïs
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Talc
Acide stéarique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes OPA/Al/PVC/Al de 7, 10, 28, 30, 100 et 112 comprimés.

Plaquettes PVC/PVDC/Al de 7, 10, 28, 30, 100 ou 112 comprimés.

Plaquettes PVC/PVDC/Al prédécoupées pour délivrance à l'unité contenant 7 x 1, 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 100 x 1 ou 112 x 1 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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

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

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

Date de première autorisation : 04 Avril 2016

Date du dernier renouvellement : 20 novembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Hongrie

Synthon s.r.o
Brněnská 32/čp.
678 01 Blansko
République tchèque

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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasagiline Mylan 1 mg, comprimés
Rasagiline

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

Chaque comprimé contient du tartrate de rasagiline correspondant à 1 mg de rasagiline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rasagiline Mylan

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 OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasagiline Mylan1 mg, comprimés
Rasagiline

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

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

1. Qu'est-ce que Rasagiline Mylan et dans quels cas est-il utilisé ?

Rasagiline Mylan 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 Mylan aide à augmenter et maintenir les concentrations de dopamine dans le cerveau.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rasagiline Mylan ?

Ne prenez jamais Rasagiline Mylan :

- 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 pas les médicaments suivants pendant le traitement par Rasagiline Mylan :

- 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 Mylan 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 Mylan :

Si vous souffrez de **problèmes hépatiques**.

Si vous présentez des **lésions suspectes sur la peau**. Le traitement par Rasagiline Mylan 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 Mylan 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 Mylan 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 Mylan chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, Rasagiline Mylan n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Rasagiline Mylan

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

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre un des médicaments suivants avec Rasagiline Mylan :

- 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 dextrométhorphanne : 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 Mylan avec des antidépresseurs contenant de la fluoxétine ou de la fluvoxamine doit être évitée.

Si vous devez commencer un traitement par Rasagiline Mylan, 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 Mylan.

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 Mylan 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 Mylan si vous êtes enceinte car les effets de Rasagiline Mylan 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 ou d'utiliser des machines, car la maladie de parkinson elle-même, ainsi que le traitement par Rasagiline Mylan, peuvent influencer sur votre capacité à

conduire des véhicules et à utiliser des machines. Rasagiline Mylan 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 Mylan. 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 Mylan, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines (voir rubrique 2).

3. Comment prendre Rasagiline Mylan ?

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

Si vous avez pris plus de Rasagiline Mylan que vous n'auriez dû

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

Les symptômes signalés à la suite d'un surdosage de Rasagiline Mylan 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 Mylan

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 Mylan

N'arrêtez pas de prendre Rasagiline Mylan 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)
- 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 cutanée
- 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 Mylan ?

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 l'emballage ou la plaquette après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°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 Mylan

- La substance active est la rasagiline. Chaque comprimé contient du tartrate de rasagiline correspondant à 1 mg de rasagiline.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, acide tartrique, amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélatinisé, talc, acide stéarique.

Comment se présente Rasagiline Mylan et contenu de l'emballage extérieur

Rasagiline Mylan se présente sous forme de comprimés blanc à blanc cassé, oblongs (environ 11,5 mm x 6 mm), biconvexes, avec « R9SE » gravé en creux sur une face et « 1 » sur l'autre face.

Les comprimés sont présentés en plaquettes de 7, 10, 28, 30, 100 et 112 comprimés et en plaquettes prédécoupées contenant 7 x 1, 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 100 x 1 et 112 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

Fabricant

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Hongrie

Synthon s.r.o.,
Brněnská 32/čp. 597
678 01 Blansko
République Tchèque

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

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: +36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21-4_12-7_2 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAA}><{mois AAA}>.