

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

AZILECT 1 mg comprimidos

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 1 mg de rasagilina (sob a forma de mesilato)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido

Comprimidos brancos a esbranquiçados, redondos, lisos, com bordos biselados, com as gravações “GIL” e “1” numa das faces e a outra face plana.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

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

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

A dose recomendada de rasagilina é de 1 mg (um comprimido de AZILECT) uma vez por dia, tomado com ou sem levodopa.

#### *Idosos*

Não são necessárias alterações de dose nos doentes idosos (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

A rasagilina é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). O uso de rasagilina em doentes com compromisso hepático moderado deve ser evitado. Deve haver precaução no início do tratamento com rasagilina em doentes com compromisso hepático ligeiro. Em caso de progressão do compromisso hepático ligeiro para moderado, a administração de rasagilina deve ser interrompida (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não são necessárias precauções especiais em doentes com compromisso renal.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de AZILECT em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Não existe utilização relevante de AZILECT na população pediátrica para a indicação de doença de Parkinson.

#### Modo de administração

Via oral.

AZILECT pode ser tomado com ou sem alimentos.

#### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

Compromisso hepático grave.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Utilização concomitante de rasagilina com outros medicamentos

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

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

##### *Utilização concomitante de rasagilina e levodopa*

Visto que a rasagilina potencia os efeitos da levodopa, as reações adversas da levodopa podem ser aumentadas e a discinesia preexistente exacerbada. A diminuição da dose de levodopa pode melhorar esta reação adversa.

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

##### Efeitos dopaminérgicos

###### *Episódios de sonolência diurna excessiva (SDE) e de início súbito de sono (ISS)*

A rasagilina pode causar sonolência diurna, sonolência e, ocasionalmente, em especial se utilizado com outros medicamentos dopaminérgicos, adormecimento durante atividades da vida quotidiana. Os doentes têm de ser informados sobre este efeito e aconselhados a tomarem precaução enquanto conduzem ou utilizam máquinas durante o tratamento com rasagilina. Os doentes que tenham manifestado sonolência e/ou um episódio de início súbito de sono, devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.7).

###### *Distúrbios do controlo de impulsos (DCIs)*

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

##### Melanoma

Um estudo de coorte retrospectivo sugeriu haver um risco possivelmente aumentado de melanoma com a utilização de rasagilina, especialmente em doentes com uma duração de exposição mais prolongada à rasagilina e/ou com a dose cumulativa mais elevada de rasagilina. Qualquer suspeita de lesão

cutânea deve ser avaliada por um especialista. Por conseguinte, os doentes devem ser aconselhados a procurar uma revisão médica no caso de se identificar uma nova lesão cutânea ou a alteração de uma lesão já existente.

#### Compromisso hepático

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

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Inibidores da MAO

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

#### Petidina

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

#### Simpaticomiméticos

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

#### Dextrometorfano

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

#### Antidepressivos do tipo ISRS/ISRN/tricíclicos e tetracíclicos

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

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

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

#### Agentes que afetam a atividade da CYP1A2

Estudos de metabolismo *in vitro* indicaram o citocromo P450 1A2 (CYP1A2) como a principal enzima responsável pelo metabolismo da rasagilina.

#### Inibidores da CYP1A2

A coadministração da rasagilina e ciprofloxacina (um inibidor da CYP1A2) aumentou 83% a AUC da rasagilina. A coadministração da rasagilina e teofilina (um substrato da CYP1A2) não afetou a farmacocinética de qualquer das substâncias. Assim, inibidores potentes da CYP1A2 podem alterar os níveis plasmáticos da rasagilina e devem ser administrados com precaução.

#### *Indutores da CYP1A2*

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

#### Outras isoenzimas do citocromo P450

Estudos *in vitro* demonstraram que a rasagilina numa concentração de 1 µg/ml (equivalente a um nível que é 160 vezes a média da  $C_{max}$  ~ 5,9-8,5 ng/ml nos doentes de Parkinson após 1 mg de rasagilina em doses múltiplas) não inibiu as isoenzimas do citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP4A. Estes resultados indicam que é pouco provável que as concentrações terapêuticas da rasagilina causem interferência clinicamente significativa com substratos destas enzimas (ver secção 5.3).

#### Levodopa e outros medicamentos para a doença de Parkinson

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

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

#### Interação tiramina/rasagilina

Resultados de 5 estudos de estimulação com tiramina (em voluntários e doentes com doença de Parkinson), juntamente com resultados de monitorizações de pressão arterial, efetuadas em ambulatório, após as refeições (de 464 doentes tratados com 0,5 ou 1 mg/dia de rasagilina ou placebo como terapia adjuvante de levodopa durante 6 meses sem restrições de tiramina), e o facto de não haver interações de tiramina/rasagilina reportadas em estudos clínicos efetuados sem restrições de tiramina, indicam que a rasagilina pode ser usada com segurança sem restrições de tiramina na dieta.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de rasagilina em mulheres grávidas, é inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de rasagilina durante a gravidez.

#### Amamentação

Os dados não clínicos indicam que a rasagilina inibe a secreção de prolactina e, portanto, pode inibir a lactação. Não é conhecido se a rasagilina é excretada no leite humano. É necessário precaução na administração de rasagilina a mulheres que estão a amamentar.

#### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito da rasagilina na fertilidade. Os dados não clínicos indicam que a rasagilina não tem efeitos na fertilidade.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A rasagilina pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas de forma considerável em doentes que apresentem sonolência/episódios de adormecimento súbito. Os doentes devem ser advertidos quanto à condução de máquinas perigosas, incluindo veículos motorizados, até que estejam razoavelmente seguros de que a rasagilina não os afeta negativamente.

Os doentes em tratamento com rasagilina e que apresentem sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito, têm de ser informados de que devem deixar de conduzir ou participar em atividades nas quais a vigilância insuficiente poderá colocá-los, ou a outros, em risco de lesões graves ou morte (p. ex., utilizar máquinas) até que tenham experiência suficiente com a rasagilina e outros medicamentos dopaminérgicos para avaliarem se estes afetam adversamente ou não o seu desempenho mental e/ou motor.

Se tiverem um aumento da sonolência ou novos episódios de adormecimento durante as atividades da vida quotidiana (p. ex., ver televisão, passageiro num carro, etc.) em qualquer altura durante o tratamento, os doentes não devem conduzir ou participar em atividades potencialmente perigosas. Os doentes não devem conduzir, utilizar máquinas ou trabalhar em locais altos durante o tratamento se tiverem tido antes sonolência e/ou adormeceram sem qualquer aviso antes da utilização de rasagilina.

Os doentes devem ser advertidos sobre os possíveis efeitos aditivos dos medicamentos sedativos, álcool ou de outros depressores do sistema nervoso central (p. ex., benzodiazepinas, antipsicóticos, antidepressivos) em associação com a rasagilina, ou quando tomam concomitantemente medicamentos que aumentam os níveis plasmáticos da rasagilina (p. ex., ciprofloxacina) (ver secção 4.4).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos em doentes com doença de Parkinson as reações adversas notificadas com mais frequência foram:

cefaleias, depressão, vertigens e gripe (influenza e rinite) em monoterapia; discinesia, hipotensão ortostática, quedas, dor abdominal, náuseas e vômitos e boca seca na terapêutica adjuvante com levodopa; dor musculosquelética, como lombalgia e dor de pescoço e artralgia nos dois regimes. Estas reações adversas não estavam associadas a uma taxa elevada de descontinuação do fármaco.

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão indicadas abaixo nas Tabelas 1 e 2, de acordo com a classe de sistema de órgãos e frequência, utilizando as convenções seguintes: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

##### *Monoterapia*

A lista tabelada seguinte inclui reações adversas que foram relatadas com incidência mais elevada em estudos controlados com placebo em doentes que receberam 1 mg/dia de rasagilina.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
<b>Infeções e infestações</b>		Influenza		
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</b>		Carcinoma cutâneo		
<b>Doenças do sangue e do sistema</b>		Leucopenia		

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Desconhecido</b>
<b>linfático</b>				
<b>Doenças do sistema imunitário</b>		Alergia		
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			Apetite diminuído	
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Depressão, Alucinações*		Distúrbios do controlo de impulsos
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleias		Acidente vascular cerebral	Síndrome da serotonina*, episódios de sonolência diurna excessiva (SDE) e de início súbito de sono (ISS)*
<b>Afeções oculares</b>		Conjuntivite		
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>		Vertigens		
<b>Cardiopatias</b>		Angina de peito	Enfarre do miocárdio	
<b>Vasculopatias</b>				Hipertensão*
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		Rinite		
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Flatulência		
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Dermatite	Erupção cutânea vesículo-bolhosa	
<b>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Dor musculosquelética Dor no pescoço Artrite		
<b>Doenças renais e urinárias</b>		Urgência urinária		
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Febre Mal-estar		
*Ver secção sobre Descrição de reações adversas selecionadas				

#### *Terapia adjuvante*

A lista tabelada seguinte inclui reações adversas que foram relatadas com incidência mais elevada em estudos controlados com placebo em doentes que receberam 1 mg/dia de rasagilina.

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Desconhecido</b>
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas</b>			Melanoma cutâneo*	

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Desconhecido</b>
<b>(incl. quistos e polipos)</b>				
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		Apetite diminuído		
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Alucinações* Sonhos anormais	Confusão	Distúrbios do controlo de impulsos*
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Discinesia	Distonia Síndrome do túnel cárpico Perturbação do equilíbrio	Acidente vascular cerebral	Síndrome da serotonina*, episódios de sonolência diurna excessiva (SDE) e de início súbito de sono (ISS)*
<b>Cardiopatias</b>			Angina de peito	
<b>Vasculopatias</b>		Hipotensão ortostática*		Hipertensão*
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Dor abdominal, Obstipação, Náuseas e vômitos, Boca seca		
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupção cutânea		
<b>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos*</b>		Artralgia Dor no pescoço		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		Redução do peso		
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>		Queda		

\*Ver secção sobre Descrição de reações adversas selecionadas

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Hipotensão ortostática*

Em estudos clínicos controlados com placebo, sob ocultação, foi notificada hipotensão ortostática grave num indivíduo (0,3%) no braço da rasagilina (estudos da terapêutica adjuvante), nenhum no braço do placebo. Os dados dos ensaios clínicos sugerem também que a hipotensão ortostática ocorre mais frequentemente nos primeiros dois meses do tratamento com rasagilina e tende a diminuir com o tempo.

##### *Hipertensão*

A rasagilina inibe seletivamente a MAO-B e não está associada a um aumento da sensibilidade à tiramina na dose indicada (1 mg/dia). Em estudos clínicos controlados com placebo, sob ocultação (monoterapia e terapêutica adjuvante), não foi notificada hipertensão grave em nenhum dos indivíduos

do braço da rasagilina. No período pós-comercialização, foram notificados casos de pressão sanguínea elevada, incluindo casos graves raros de crise hipertensiva associada à ingestão de quantidades desconhecidas de alimentos ricos em tiramina, em doentes tratados com rasagilina. No período pós-comercialização, verificou-se um caso de pressão sanguínea elevada num doente a utilizar o vasoconstritor oftálmico cloridrato de tetra-hidrozolina concomitantemente com o uso de rasagilina.

#### *Distúrbios do controlo de impulsos*

Foi notificado um caso de hipersexualidade no estudo em monoterapia, controlado com placebo. Os seguintes foram notificados durante a exposição pós-comercialização com frequência desconhecida: compulsões, compras compulsivas, dermatilomania, síndrome de desregulação da dopamina, distúrbio do controlo de impulsos, comportamento impulsivo, cleptomania, roubo, pensamentos obsessivos, distúrbio obsessivo-compulsivo, estereotipia, jogo, jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, distúrbio psicossexual, comportamento sexualmente inadequado. Metade dos casos notificados de DCI foram avaliados como graves. Um único caso dos casos notificados não tinha recuperado na altura em que foram notificados.

#### *Episódios de sonolência diurna excessiva (SDE) e de início súbito de sono (ISS)*

Pode ocorrer sonolência diurna excessiva (hipersónia, letargia, sedação, crises de sono, sonolência, início súbito de sono) em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou com outros tratamentos dopaminérgicos. Foi notificado um padrão semelhante de sonolência diurna excessiva na pós-comercialização com a rasagilina.

Foram notificados casos de doentes, tratados com rasagilina e outros medicamentos dopaminérgicos, que adormeceram durante atividades da vida quotidiana. Embora muitos destes doentes comunicassem sonolência durante o tratamento com rasagilina e outros medicamentos dopaminérgicos, alguns reconheceram que não tinham tido quaisquer sinais de aviso como por exemplo, sonolência excessiva e consideraram que estavam alertas imediatamente antes do acontecimento. Alguns destes acontecimentos foram notificados mais de 1 ano depois do início do tratamento.

#### *Alucinações*

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

#### *Síndrome da serotonina*

Os ensaios clínicos com rasagilina não permitiram o uso concomitante de fluoxetina ou fluvoxamina com rasagilina, mas foram permitidos os seguintes antidepressivos e dosagens nos ensaios com rasagilina: amitriptilina  $\leq$  50 mg/dia, trazodona  $\leq$  100 mg/dia, citalopram  $\leq$  20 mg/dia, sertralina  $\leq$  100 mg/dia e paroxetina  $\leq$  30 mg/dia (ver secção 4.5).

No período pós-comercialização, foram relatados casos de síndrome serotoninérgica associados a agitação, confusão, rigidez, pirexia e mioclonia, por doentes tratados com antidepressivos, meperidina, tramadol, metadona ou propoxifeno concomitantemente com rasagilina.

#### *Melanoma maligno*

A incidência de melanoma cutâneo em estudos clínicos controlados com placebo foi de 2/380 (0,5%) no grupo da terapêutica com rasagilina na dose de 1 mg associada a levodopa vs. uma incidência de 1/388 (0,3%) no grupo do placebo. Foram notificados outros casos de melanoma maligno durante o período de pós-comercialização. Estes casos foram considerados graves em todas as notificações.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## **4.9 Sobredosagem**

## Sintomas

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

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

## Tratamento

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos anti-Parkinsonianos, inibidores da monoamino oxidase-B, código ATC: N04BD02

#### Mecanismo de ação

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

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

#### Eficácia e segurança clínicas

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

##### *Monoterapia*

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

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

### *Terapia adjuvante:*

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

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

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

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

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

### Distribuição

O volume médio de distribuição após uma dose única intravenosa de rasagilina é de 243 l. A ligação às proteínas plasmáticas após uma dose oral única de  $^{14}C$ -rasagilina é de aproximadamente 60 a 70%.

### Biotransformação

A rasagilina sofre uma biotransformação quase completa ao nível do fígado, antes de ser excretada. O metabolismo da rasagilina processa-se por duas vias principais: N-desalquilação e/ou hidroxilação para formar: 1-aminoindano, 3-hidroxi-N-propargil-1-aminoindano e 3-hidroxi-1-aminoindano. Ensaios experimentais *in vitro* indicam que ambas as vias do metabolismo da rasagilina são dependentes do sistema do citocromo P450, com a CYP1A2 como principal isoenzima envolvida neste metabolismo. A conjugação da rasagilina e dos seus metabolitos foi considerada como sendo a principal via de eliminação para formar glucoronidos. Experiências *ex vivo* e *in vitro* demonstram que a rasagilina não é um inibidor nem indutor das principais enzimas do CYP450 (ver secção 4.5).

### Eliminação

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

### Linearidade/Não-linearidade

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

### Compromisso hepático

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, a AUC e C<sub>max</sub> sofreram um aumento de 80% e 38%, respetivamente. Em indivíduos com compromisso hepático moderado, a AUC e C<sub>max</sub> aumentaram 568% e 83%, respetivamente (ver secção 4.4).

### Compromisso renal

As características farmacocinéticas da rasagilina em indivíduos com compromisso renal ligeiro (Clcr 50-80 ml/min) e moderado (Clcr 30-49 ml/min) são semelhantes às que se observam em indivíduos saudáveis.

### Idosos

A idade tem pouca influência na farmacocinética da rasagilina nos idosos (> 65 anos) (ver secção 4.2).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade, reprodução e desenvolvimento.

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol

Amido de milho

Amido de milho pré-gelificado

Sílica coloidal anidra

Ácido esteárico

Talco

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

Blisters: 3 anos

Frascos: 3 anos

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

##### Blisters

Embalagens blisters de alumínio/alumínio de 7, 10, 28, 30, 100 ou 112 comprimidos.

##### Frascos

Frasco de polietileno de alta densidade branco com ou sem cápsula de fecho resistente à abertura por crianças contendo 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/04/304/001-07

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

Data da primeira autorização: 21 de fevereiro de 2005  
Data da última renovação: 21 de setembro de 2009

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXO II**

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

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Pliva Croatia Ltd.  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10000 Zagreb  
Croácia

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

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

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

- Relatórios Periódicos de Segurança**

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

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- Plano de Gestão do Risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGENS BLISTERS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AZILECT 1 mg comprimidos  
rasagilina

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

Cada comprimido contém 1 mg de rasagilina (sob a forma de mesilato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido

7 comprimidos  
10 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
100 comprimidos  
112 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/04/304/001  
EU/1/04/304/002  
EU/1/04/304/003  
EU/1/04/304/004  
EU/1/04/304/005  
EU/1/04/304/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AZILECT

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AZILECT 1 mg comprimidos  
rasagilina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Teva B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**  
**EMBALAGEM EXTERIOR PARA FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AZILECT 1 mg comprimidos  
rasagilina

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

Cada comprimido contém 1 mg de rasagilina (sob a forma de mesilato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido

30 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/04/304/007

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AZILECT

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AZILECT 1 mg comprimidos  
rasagilina

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

Cada comprimido contém 1 mg de rasagilina (sob a forma de mesilato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido

30 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/04/304/007

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AZILECT

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### AZILECT 1 mg comprimidos rasagilina

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

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

#### O que contém este folheto

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

#### 1. O que é AZILECT e para que é utilizado

AZILECT contém a substância ativa rasagilina e é utilizado no tratamento da doença de Parkinson em adultos. Pode ser utilizado com ou sem Levodopa (outro medicamento que é utilizado no tratamento da doença de Parkinson).

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

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar AZILECT

##### **Não tome AZILECT**

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

Não tome os seguintes medicamentos enquanto está a tomar AZILECT:

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

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

#### **Advertências e precauções**

##### Fale com o seu médico antes de tomar AZILECT

- Se tem quaisquer problemas no fígado;
- Deve consultar o seu médico acerca de qualquer suspeita de alterações na pele. O tratamento com AZILECT pode possivelmente aumentar o risco de cancro da pele.

Informe o seu médico se você ou a sua família/cuidador notar que você está a desenvolver comportamentos fora do comum nos quais não consegue resistir ao impulso, desejos ou ânsias de

desenvolver determinadas atividades prejudiciais ou nocivas para si ou para os outros. Estes são chamados distúrbios do controlo de impulsos. Em doentes a tomar AZILECT e/ou outros medicamentos usados no tratamento da doença de Parkinson foram observados comportamentos tais como compulsões, pensamentos obsessivos, jogo viciante, gastos excessivos, comportamentos impulsivos e desejo sexual anormalmente elevado ou um aumento dos pensamentos ou sensações sexuais. O seu médico poderá ter de ajustar ou parar a sua dose (ver secção 4).

AZILECT pode causar sonolência e pode fazer com que adormeça subitamente durante atividades diárias, especialmente se estiver a tomar outros medicamentos dopaminérgicos (utilizados para o tratamento da doença de Parkinson). Para mais informações queira consultar a secção sobre Condução de veículos e utilização de máquinas.

### **Crianças e adolescentes**

Não existe utilização relevante de AZILECT em crianças e adolescentes. AZILECT não é recomendado a indivíduos com menos de 18 anos.

### **Outros medicamentos e AZILECT**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Especialmente, informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

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

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

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

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

Informe o seu médico ou farmacêutico se fuma ou pretende deixar de fumar. Fumar poderá diminuir a quantidade de AZILECT no sangue.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

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

Deve evitar tomar AZILECT se estiver grávida, uma vez que se desconhecem os efeitos de AZILECT na gravidez e no feto.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Aconselhe-se com o seu médico antes de conduzir e utilizar máquinas, visto que tanto a doença de Parkinson propriamente dita como o tratamento com AZILECT pode afetar a sua capacidade para o fazer. AZILECT pode fazer com que tenha tonturas ou sonolência; também pode causar episódios de início súbito de sono.

Isto pode ser intensificado se tomar outros medicamentos para tratar os sintomas da sua doença de Parkinson, ou se tomar medicamentos que podem fazer com que se sinta sonolento ou se beber álcool durante o tratamento com AZILECT. Se tiver tido sonolência e/ou episódios de início súbito de sono, ou enquanto estiver a tomar AZILECT, não conduza ou utilize máquinas (ver secção 2).

## **3. Como tomar AZILECT**

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

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

#### **Se tomar mais AZILECT do que deveria**

Se pensa que pode ter tomado demasiados comprimidos de AZILECT, contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente. Leve a embalagem/blister ou frasco de AZILECT consigo para mostrar ao seu médico ou farmacêutico.

Os sintomas comunicados após uma sobredosagem com AZILECT incluíram um humor ligeiramente eufórico (uma forma ligeira de mania), tensão arterial extremamente elevada e síndrome da serotonina (ver secção 4).

#### **Caso se tenha esquecido de tomar AZILECT**

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

#### **Se parar de tomar AZILECT**

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

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

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como os todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Contacte imediatamente o seu médico** se detetar qualquer um dos seguintes sintomas. Pode necessitar de conselho ou tratamento médico urgente:

- Se desenvolver comportamentos anormais tais como compulsões, pensamentos obsessivos, jogo aditivo, compras ou gastos excessivos, comportamento impulsivo e um desejo sexual anormalmente intenso ou um aumento dos pensamentos sexuais (distúrbios do controlo de impulsos) (ver secção 2).
- Se vê ou ouve coisas que não existem (alucinações).
- Qualquer combinação de alucinações, febre, agitação, tremores e transpiração (síndrome serotoninérgica)

**Contacte o seu médico** se detetar quaisquer alterações suspeitas na pele uma vez que poderá existir um risco aumentado de cancro da pele (melanoma) com a utilização deste medicamento (ver secção 2).

#### Outros efeitos secundários

*Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)*

- Movimentos involuntários (discinesia)
- Dores de cabeça

*Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)*

- Dores abdominais
- Quedas
- Alergia
- Febre

- Gripe (*influenza*)
- Sensação generalizada de mal-estar
- Dores no pescoço
- Dores no peito (angina de peito)
- Pressão sanguínea baixa ao levantar-se, com sintomas como tonturas/ sensação de desmaio (hipotensão ortostática)
- Apetite reduzido
- Prisão de ventre
- Secura de boca
- Náuseas e vômitos
- Flatulência
- Resultados anómalos em análises sanguíneas (leucopenia)
- Dores nas articulações (artralgia)
- Dores musculosqueléticas
- Inflamação das articulações (artrite)
- Dormência e fraqueza muscular da mão (síndrome do túnel cárpico)
- Peso reduzido
- Sonhos anómalos
- Dificuldade na coordenação muscular (perturbação do equilíbrio)
- Depressão
- Tonturas (vertigens)
- Contrações musculares prolongadas (distorção)
- Corrimento nasal (rinite)
- Irritação na pele (dermatite)
- Erupção na pele
- Conjuntivite
- Urgência urinária

*Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)*

- AVC (acidente vascular cerebral)
- Ataque cardíaco (enfarte do miocárdio)
- Erupção na pele vesículo-bolhosa

*Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis*

- Tensão arterial elevada
- Sonolência excessiva
- Início súbito de sono

#### **Comunicação de efeitos secundários**

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

## **5. Como conservar AZILECT**

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

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

Não conservar acima de 30°C.

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de AZILECT**

- A substância ativa é a rasagilina. Cada comprimido contém 1 mg de rasagilina (sob a forma de mesilato).
- Os outros componentes são manitol, sílica coloidal anidra, amido de milho, amido de milho pré-gelificado, ácido esteárico e talco.

### **Qual o aspetto de AZILECT e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos AZILECT são de cor branca a esbranquiçada, redondos, lisos, com bordos biselados, com as gravações “GIL” e “1” numa das faces e a outra face plana.

Os comprimidos estão disponíveis em embalagens blisters de 7, 10, 28, 30, 100 e 112 comprimidos ou em frasco contendo 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricantes**

Pliva Croatia Ltd.  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10000 Zagreb  
Croácia

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

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

**België/Belgique/Belgien**  
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**  
UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**  
Тева Фарма ЕАД  
Тел.: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**  
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**  
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**  
Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf.: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Este folheto foi revisto pela última vez em {mês AAAA}.**