



Cuando se asoció Rasagilina a la levodopa se reportaron los siguientes efectos adversos:

**Generales:** Frecuentes: Dolor abdominal, lesiones causadas por accidentes (caídas), dolor cervical.

**Aparato Cardiovascular:** Frecuentes: Hipotensión postural. Infrecuentes: Angina de pecho, accidente cerebrovascular.

**Aparato Digestivo:** Frecuentes: Constipación, vómitos, anorexia y sequedad bucal.

**Sistema Osteomuscular:** Frecuentes: Artralgia, tenosinovitis.

**Metabolismo y nutrición:** Frecuentes: Pérdida de peso.

**Sistema Nervioso:** Muy frecuentes: Disquinesias. Frecuentes: Disonía, sueños anormales y ataxia.

**Piel:** Frecuentes: Rash. Infrecuente: Melanoma cutáneo.

Otros eventos adversos reportados en los estudios clínicos con Rasagilina fueron: rabdomiolisis en dos pacientes (luego de una caída seguida con inmovilización prolongada) y secreción inadecuada de hormona antiidiurética en otro paciente. No se ha podido establecer una relación causal entre estos eventos y el tratamiento con Rasagilina.

**ABUSO Y DROGADEPENDENCIA:**

Estudios en ratas y ratones no han revelado que la Rasagilina produzca dependencia o predisposición al abuso de la droga. Si bien no se han evaluado estos aspectos en forma sistemática, los estudios clínicos no han revelado que la droga produzca tolerancia, dependencia o abuso en seres humanos.

**SOBREDOSIS:**

No se han reportado casos de sobredosis en estudios clínicos. En teoría, una sobredosis puede causar inhibición significativa de la MAO B y de la MAO A. En un estudio de escalonamiento de dosis en pacientes con tratamiento crónico con levodopa a quienes se les administró 10 mg/día de Rasagilina, se reportaron eventos adversos cardiovasculares como: hipertensión e hipotensión postural. Ambos eventos adversos remitieron al discontinuar el tratamiento con Rasagilina. Estos síntomas son similares a aquellos producidos por los inhibidores no selectivos de la MAO. No existe un antídoto específico. En caso de sobredosis se deberá instituir un tratamiento sintomático y de soporte controlando estrictamente el estado del paciente.

En caso de ingestión accidental, avisar inmediatamente al médico.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

Centros Toxicológicos de Referencia:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 30 comprimidos de 1 mg.

**CONSERVAR POR DEBAJO DE 30°C EN SU ENVASE ORIGINAL.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54.140

Fecha de última revisión: Diciembre 2011

Disp. A.N.M.A.T. N°: 8163/2011



Elaborado en: Virgilio 844 CABA.

Laboratorio Rontag S.A. Tel.: 0800-555-766824 (RONTAG)

Director Técnico: Javier Matías Iglesias Abuin, Farmacéutico.

511353-V1



# RASAX®

## Rasagilina 1 mg

Comprimidos

Venta bajo receta

Industria Argentina

**COMPOSICION:**

Cada comprimido de RASAX® contiene:

Rasagilina (como mesilato) 1 mg, Manitol; Almidón de maíz; Almidón pregelatinizado; Ácido esteárico; Dióxido de silicio coloidal; Talco; c.s.

**ACCION TERAPEUTICA:**

Antiparkinsoniano. Inhibidor irreversible de la Monoamino Oxidasa tipo B

**INDICACIONES:**

RASAX® está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia inicial y como tratamiento adyuvante a la Levodopa.

**PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:**

**Farmacodinamia:**

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología. Rasagilina ha demostrado ser un potente inhibidor irreversible de la enzima Monoamino Oxidasa. Si bien su mecanismo de acción en la enfermedad de Parkinson idiopática no se conoce con exactitud, se cree que produciría un aumento de las concentraciones extracelulares de dopamina en el cuerpo estriado. La concentración elevada de dopamina, y el consiguiente aumento en la actividad dopaminérgica serían los mediadores de los efectos beneficiosos de la Rasagilina observados en modelos de disfunción motora dopaminérgica.

Rasagilina inhibe a la MAO de tipo B, si bien aún no se han llevado a cabo estudios adecuados que permitan establecer si la Rasagilina es un inhibidor selectivo de la MAO B en humanos.

La sensibilidad a la tiramina durante el tratamiento con Rasagilina no ha sido suficientemente establecida. Se aconseja restricción dietaria de tiramina y amins contenidas en medicamentos durante el tratamiento con Rasagilina.

Estudios en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad de Parkinson han demostrado que la Rasagilina inhibe en forma irreversible a la MAO B plaquetaria. Esta inhibición dura al menos una semana después de la última dosis. Entre el 25 y 35% de la inhibición de la MAO B se alcanza luego de una dosis única de 1 mg/día, y más del 55% luego de una dosis de 2 mg/día, alcanzando el 90% después de 3 días de tratamiento a una dosis diaria de 2 mg, manteniéndose este nivel de inhibición por un período de 3 días luego de la administración. Dosis múltiples de 0,5; 1 y 2 mg por día de Rasagilina resultan en una completa inhibición de la MAO B.

**Farmacocinética:**

La Rasagilina se absorbe rápidamente, luego de su administración oral alcanzando su pico plasmático (C<sub>máx</sub>) en aproximadamente una hora. La biodisponibilidad absoluta de una dosis única de Rasagilina es de alrededor del 36%. Los alimentos no afectan el T<sub>máx</sub> de Rasagilina, no obstante la C<sub>máx</sub> y la exposición AUC disminuyen un 60% y 20% respectivamente cuando la droga es ingerida con una comida abundante en grasas. Dado que el AUC no se afecta sustancialmente, la Rasagilina puede administrarse con las comidas o alejada de ellas.

El volumen medio de distribución en estado estable es de 87 litros. La unión a proteínas plasmáticas varía entre un 88 a 94% (61 a 63% ligada a la albúmina). La Rasagilina experimenta una biotransformación completa en hígado antes de su eliminación. La metabolización se realiza principalmente por dos vías: N-dealquilación y/o hidroxilación, con formación de L-aminoindano (no activo), 3-hidroxi-N-propargil-L-aminoindano y 3-hidroxi-I-aminoindano. Estudios in vitro han demostrado que las dos vías metabólicas dependen del sistema del citocromo P450, siendo la CYP 1 A2 la principal isoenzima implicada en el metabolismo de la Rasagilina.

La mayor vía de eliminación de la Rasagilina y sus metabolitos es la conjugación en forma de glucurónidos. Se excreta principalmente a través de la orina (62%) y en menor medida por las heces (7%). Menos del 1% se excreta en forma inalterada por la orina.

La farmacocinética de la Rasagilina es lineal en un rango de dosis de 1 a 10 mg, siendo su vida media en estado estable de 3 horas. Sin embargo no existe una correlación de la farmacocinética con su efecto farmacológico debido a su acción inhibitoria irreversible sobre la MAO B.



#### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

*Adultos y Ancianos:* RASAX® se administra por vía oral en pacientes con enfermedad de Parkinson, a una dosis de 1 mg una vez al día, con las comidas o alejada de ellas.

Puede utilizarse como monoterapia o adicionada a la levodopa.

*Pacientes con insuficiencia hepática:* El uso de RASAX® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se recomienda su utilización en los casos de insuficiencia hepática moderada, mientras que en los casos leves se requiere precaución especial, debiendo interrumpir la medicación en el caso de empeoramiento de la función hepática.

*Pacientes con insuficiencia renal:* No requieren ajustes de dosis.

#### CONTRAINDICACIONES:

RASAX® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del producto y en la insuficiencia hepática severa.

También se encuentra contraindicado su uso en pacientes que estén recibiendo otros inhibidores de la MAO, debiendo transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de Rasagilina y el inicio de otros inhibidores de la MAO debido al riesgo aumentado de desarrollar una crisis hipertensiva por inhibición no selectiva de la enzima.

También está contraindicado el uso concomitante de Rasagilina y meperidina, dado que puede ocasionar reacciones adversas serias que incluyen: coma, hiper o hipotensión severa, depresión respiratoria, convulsiones, hiperpirexia maligna, excitación, colapso vascular y muerte. Deben transcurrir al menos 14 días desde la discontinuación del tratamiento con RASAX® y el inicio del tratamiento con meperidina. Por similares razones, no debe administrarse Rasagilina junto con tramadol, metadona y propoxifeno.

Se desaconseja la administración concomitante de Rasagilina y dextrometorfano. Se ha reportado que la combinación de un inhibidor de la MAO con dextrometorfano puede causar episodios breves de psicosis. También se encuentra contraindicada la utilización de RASAX® en asociación con mir tazapina (antidepresivo tetracíclico) y ciclobenzaprina (relajante muscular tricíclico).

Como sucede con otros inhibidores de la MAO, se encuentra contraindicado el uso de Rasagilina asociado a aminas simpaticomiméticas, incluidas anfetaminas, antitusivos, y adelgazantes que contengan drogas vasoconstrictoras (efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina y fenilefrina) dado que pueden producirse reacciones hipertensivas severas.

Como sucede con otros inhibidores de la MAO, RASAX® debe discontinuarse 14 días previos a una cirugía electiva que requiera anestesia general. Tampoco deben administrarse anestésicos locales que contengan drogas vasoconstrictoras simpaticomiméticas. RASAX® se encuentra contraindicado en pacientes con feocromocitoma.

#### ADVERTENCIAS:

Debe evitarse el empleo concomitante de Rasagilina y antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina o paroxetina) o inhibidores duales de la recaptación de norepinefrina y serotonina, debido a que han sido reportados raramente casos de reacciones adversas serias, algunas de ellas fatales, como: hipertermia, rigidez, mioclonías, inestabilidad autonómica, agitación, delirio y coma. Deben transcurrir al menos cinco semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina u otros antidepresivos y el inicio de tratamiento con RASAX® y 14 días entre la interrupción de la Rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina u otros antidepresivos.

Durante el tratamiento con Rasagilina es necesaria la restricción dietaria de tiramina y aminas contenidas en medicamentos. El tratamiento con RASAX® a cualquier dosis puede asociarse a la aparición de crisis hipertensivas o síndrome del queso, si el paciente ingiere alimentos, bebidas o suplementos dietarios ricos en tiramina, así como aminas contenidas en medicamentos. La crisis hipertensiva, potencialmente fatal, consiste en un severo aumento de la tensión arterial y requiere inmediato tratamiento y hospitalización. Se considera que la MAO contenida en el tracto digestivo y en el hígado (fundamentalmente de tipo A) provee protección vital contra las aminas exógenas, que tienen la capacidad de causar una crisis hipertensiva en caso de ser absorbidas intactas. Dado que la selectividad de la Rasagilina en la inhibición de la MAO B no ha sido suficientemente establecida, se aconseja restricción dietaria de tiramina durante el tratamiento.

Como sucede con otros inhibidores de la MAO, RASAX® debe discontinuarse 14 días previos a una cirugía electiva que requiera anestesia general.

#### PRECAUCIONES:

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson poseen un riesgo aumentado de desarrollar melanoma, respecto de la población general. No está claro si dicho aumento es debido a la misma enfermedad de Parkinson o a las drogas utilizadas para su tratamiento. El aumento en la incidencia de melanoma constatado durante el período de investigación clínica de la Rasagilina resultó comparable al aumento del riesgo observado en los estudios epidemiológicos en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Se aconseja evaluar por un especialista cualquier lesión dérmica que pudiera aparecer durante el tratamiento con Rasagilina.

Cuando se utiliza Rasagilina como tratamiento adyuvante de la Levodopa, pueden potenciarse los efectos colaterales dopaminérgicos y exacerbar las disquinesias preexistentes secundarias al tratamiento.

En estudios clínicos en los que se utilizó Rasagilina asociada a la Levodopa se reportó un leve aumento en la incidencia de hipotensión postural



durante los dos primeros meses del tratamiento, que fue atenuándose con el uso continuado de la droga.

En los estudios que utilizaron Rasagilina como monoterapia en la enfermedad de Parkinson se reportaron alucinaciones en el 1,3% de los pacientes, mientras que en aquellos donde se utilizó asociada a la Levodopa esta incidencia fue del 4 al 5%. Deberá advertirse a los pacientes acerca de la posibilidad de desarrollo de alucinaciones durante el tratamiento con Rasagilina.

Debe tenerse especial precaución al iniciar el tratamiento con Rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve, debiendo interrumpirse el mismo en el caso de deterioro de la función hepática. Deberá evitarse su utilización en casos de insuficiencia hepática moderada.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

La Rasagilina no debe administrarse en forma conjunta con meperidina debido a la posibilidad de reacciones adversas serias, algunas de ellas potencialmente fatales (ver Contraindicaciones).

La Rasagilina no debe administrarse en forma conjunta con otros inhibidores de la MAO, ya que puede suponer un riesgo de inhibición no selectivo de la misma, y provocar una crisis hipertensiva (ver Contraindicaciones).

Debe evitarse el empleo concomitante de Rasagilina con fluoxetina o fluvoxamina, así como de Rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como aquellos contenidos en los descongestivos nasales u orales (efedrina o pseudoefedrina) (ver Contraindicaciones).

Se han reportado reacciones adversas severas, a veces fatales, que incluyeron: hipertermia, rigidez, mioclonías, inestabilidad autonómica con fluctuaciones rápidas de los signos vitales (agitación, delirio y coma) en pacientes que recibieron una combinación de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS), tricíclicos, tetracíclicos con inhibidores de la MAO no selectivos o selectivos de la MAO B. Se recomienda precaución al administrar Rasagilina junto con antidepresivos.

La isoenzima CYP 1A 2 del citocromo P450 es la principal responsable del metabolismo de la Rasagilina. La administración conjunta de ciprofloxacina (inhibidor del CYP 1 A2) y Rasagilina elevó el AUC de ésta última a un 83%. La administración conjunta de Rasagilina con teofilina (sustrato del CYP 1 A2) no afecta la farmacocinética de ninguno de ellos. Deberá observarse precaución cuando se administren simultáneamente inhibidores de la CYP 1 A2 y Rasagilina.

En pacientes fumadores puede observarse una disminución de los niveles plasmáticos de Rasagilina debido a la inducción del CYP 1 A2.

En pacientes con enfermedad de Parkinson bajo tratamiento crónico con levodopa, no se observó efecto alguno sobre el clearance de Rasagilina. El entacapone aumenta el clearance de Rasagilina en un 28%.

#### EMBARAZO:

No hay datos disponibles sobre la exposición de Rasagilina durante el embarazo. Estudios en animales no indican efectos directos o indirectos nocivos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo postnatal.

En el caso de ser necesario administrar Rasagilina durante el embarazo, el médico deberá evaluar los beneficios respecto de los riesgos potenciales.

#### LACTANCIA:

La Rasagilina inhibe la secreción de prolactina pudiendo inhibir la lactancia. Se desconoce si la Rasagilina se excreta por la leche materna. No se recomienda su administración en mujeres que amamantan.

#### Uso en pediatría:

No hay datos disponibles de eficacia y seguridad con el uso de Rasagilina en niños y adolescentes. No se recomienda su utilización en menores de 18 años.

#### REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia en: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (>1/100 y <1/10); infrecuentes (>1/1000 y <1/100); raros (>1/10000 y <1/1000); muy raras (<1/10000).

Los estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Parkinson que recibieron Rasagilina como monoterapia reportaron los siguientes efectos adversos:

*Generales:* Muy frecuentes: Cefalea. Frecuentes: Síndrome gripal, malestar general, dolor cervical, reacción alérgica y fiebre.

*Aparato Cardiovascular:* Frecuentes: Angina de pecho. Infrecuentes: Accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.

*Aparato Digestivo:* Frecuentes: Dispepsia y anorexia.

*Sistema Linfhemático:* Frecuente: Leucopenia.

*Sistema Osteomuscular:* Frecuentes: Artralgias y artritis.

*Sistema Nervioso:* Frecuentes: Depresión y vértigo.

*Aparato Respiratorio:* Frecuente: Rinitis.

*Sentidos:* Frecuentes: Conjuntivitis.

*Piel:* Frecuentes: Dermatitis de contacto, rash vesiculobuloso y carcinoma de piel.

*Sistema Genitourinario:* Frecuente: Urgencia miccional.