

AGILINE® RASAGILINA

COMPRIMIDOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA

Cada comprimido contiene:
Mesilato de rasagilina..... 1,56 mg
(equivalente a 1 mg de rasagilina)
Celulosa microcristalina, sílice coloidal, almidón
pregelatinizado y estearato de magnesio..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antiparkinsoniano.

INDICACIONES

Tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) como monoterapia (sin levodopa) o como terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes con fluctuaciones de fin de dosis.

ACCION FARMACOLOGICA

Farmacodinamia

La rasagilina ha demostrado ser un inhibidor selectivo de la MAO-B potente e irreversible, que puede ocasionar un aumento de las concentraciones extracelulares de dopamina en el cuerpo estriado. La alta concentración de dopamina y el subsiguiente aumento de la actividad dopaminérgica, son los probables mediadores de los efectos beneficiosos de la rasagilina observados en modelos de disfunción motora dopaminérgica. El 1-aminoindano, su principal metabolito activo, no es un inhibidor de la MAO-B.

Farmacocinética

Absorción: la rasagilina se absorbe con rapidez y alcanza la concentración plasmática máxima (C_{max}) alrededor de los 30 minutos luego de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta de una dosis única de rasagilina es alrededor del 30 - 40 %. Los alimentos no afectan al T_{max} de la rasagilina, aunque cuando se toma el medicamento con una comida de alto contenido graso, la C_{max} y el AUC disminuyen alrededor del 60 y el 20 %, respectivamente. Dado que el AUC no resulta afectada de manera sustancial, se puede administrar rasagilina tanto durante las comidas como fuera de ellas.

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

Metabolismo: la rasagilina sufre una biotransformación extensa en el hígado antes de su excreción. La rasagilina se metaboliza principalmente por dos vías: N-dealquilación y/o hidroxilación con formación de 1-aminoindano, 3-hidroxi-N-propargil-1-aminoindano y 3-hidroxi-1-aminoindano.

Experimentos *in vitro* indican que las dos vías metabólicas de rasagilina dependen del sistema del citocromo P450, siendo la CYP1A2 la principal isoenzima implicada en el metabolismo de rasagilina. También se observó que la conjugación de rasagilina y de sus metabolitos es una de las principales vías de eliminación formadora de glucuronidos.

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática: en sujetos con insuficiencia hepática leve, el AUC y la C_{max} aumentaron en 80 y 38 %, respectivamente. En sujetos con deterioro hepático de grado moderado, el AUC y la C_{max} aumentaron en un 568 y 83 %, respectivamente.

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

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La rasagilina se administra por vía oral, a una dosis de 1 mg una vez al día, con o sin levodopa. Puede ingerirse con o sin alimentos.

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

Niños y adolescentes (menores de 18 años): dado que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población, no se recomienda su administración.

Pacientes con insuficiencia hepática: el uso de rasagilina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El empleo de rasagilina debe evitarse en pacientes con deterioro hepático de grado moderado. Hay que tener especial precaución al iniciar un tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, el tratamiento con rasagilina deberá interrumpirse.

Pacientes con insuficiencia renal: no es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o meperidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o meperidina. La

rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Debe evitarse el empleo concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina (véase **Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción**).

Deben transcurrir al menos 5 semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Cuando se desee comenzar un tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina, deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con dichos ISRS.

No se recomienda el empleo concomitante de rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los presentes en los descongestivos nasales y orales o los medicamentos que contienen efedrina o pseudoefedrina (ver **Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción**).

Durante la fase de investigación clínica con rasagilina, la aparición de casos de melanoma dio lugar a la consideración de una posible asociación con la administración del fármaco. Los datos recogidos indican que la enfermedad de Parkinson, y no un fármaco en particular, está asociada con un riesgo elevado de cáncer de piel (no exclusivamente melanoma). Por lo tanto, cualquier lesión cutánea sospechosa debería ser evaluada por un especialista.

Debe tenerse especial precaución al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con deterioro hepático de grado moderado. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, el tratamiento con rasagilina deberá interrumpirse.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias
No se han descrito efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Existen un número de interacciones conocidas entre inhibidores no selectivos de la MAO y una serie de fármacos.

No debe administrarse rasagilina junto con otros inhibidores de la MAO, ya que puede suponer un riesgo de inhibición de la MAO no selectiva que puede provocar crisis hipertensivas.

Se han comunicado reacciones adversas graves con el empleo concomitante de meperidina e IMAO, así como con cualquier inhibidor de la MAO-B selectivo. Por lo tanto, la administración conjunta de rasagilina y meperidina está contraindicada.

Deberá evitarse el uso en forma conjunta de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina.

Con los inhibidores de la MAO, así como con cualquier inhibidor de la MAO-B selectivo, se han comunicado interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de fármacos simpaticomiméticos. Por tanto, teniendo en cuenta la actividad inhibidora MAO de la rasagilina, no se recomienda la administración conjunta de rasagilina y simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestivos nasales y orales o los fármacos que contienen efedrina o pseudoefedrina.

Existen reportes de interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de dextrometorfano e IMAO no selectivos. Por ello, y teniendo en cuenta la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, se desaconseja la administración concomitante de rasagilina y dextrometorfano.

Se han comunicado reacciones adversas graves con el uso concomitante de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la MAO, así como con cualquier otro inhibidor de la MAO-B selectivo. Por ello, dada la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, debe tenerse precaución al administrar antidepresivos.

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

Estudios del metabolismo *in vitro* indicaron que la CYP1A2 es la principal enzima responsable del metabolismo de la rasagilina. La administración conjunta de rasagilina y ciprofloxacina (un inhibidor de la CYP1A2) elevó el AUC de la rasagilina a un 83 %. La administración conjunta de rasagilina y teofilina (un sustrato de la CYP1A2) no afectó la farmacocinética de ninguno de los productos. Por tanto, dado que los inhibidores potentes de la CYP1A2 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de la rasagilina, deberán administrarse en forma conjunta con precaución.

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

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

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

Interacción tiramina/rasagilina: los resultados de cuatro estudios de restricción de tiramina (en voluntarios y pacientes con PD) junto con los resultados del monitoreo domiciliario de la



BETA

TECNOLOGIA
FARMACEUTICA
INNOVADORA

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 54.224.

Elaborado en Ruta 5 Nº 3753 -

Parque Industrial - La Rioja.

2515001-b

presión arterial postprandial (en 464 pacientes tratados con 0,5 o 1 mg/día de rasagilina o placebo como terapia coadyuvante a levodopa durante seis meses y sin restricciones de tiramina) y el hecho de que no se detectara una interacción entre tiramina/rasagilina en estudios clínicos realizados sin restricciones de tiramina, indican que el uso de rasagilina es seguro sin restricciones dietéticas de tiramina.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Los datos preclínicos de rasagilina no revelaron ningún riesgo en humanos, como lo indican los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad de la reproducción.

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

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

Embarazo y lactancia

No existen datos clínicos sobre la exposición a la rasagilina durante el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos directa o indirectamente nocivos sobre el embarazo, el desarrollo embrionfetal, el parto o el desarrollo postnatal. Por lo tanto, deberán extremarse las precauciones al prescribir rasagilina a mujeres embarazadas.

Los datos experimentales indican que la rasagilina inhibe la secreción de prolactina y que, por tanto, puede inhibir la lactancia. Se desconoce si la rasagilina se excreta por la leche materna. Será necesario extremar las precauciones cuando se administre rasagilina a mujeres que amamentan.

Uso geriátrico

No es necesario cambiar la dosificación en pacientes de edad avanzada.

Uso pediátrico (menores de 18 años)

Dado que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población, no se recomienda su administración.

EVENTOS ADVERSOS

Durante la fase de investigación clínica fueron tratados un total de 1.360 pacientes con rasagilina, con una cifra global de 2.017 paciente/año de exposición. En estudios dobleciego controlados con placebo, se trataron 529 pacientes con rasagilina 1 mg/día (212 paciente/año de exposición) y 539 pacientes con placebo (213 paciente/año de exposición).

Monoterapia

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

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

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (> 1/100, < 1/10), infrecuentes (> 1/1.000, < 1/100), raras (> 1/10.000, < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), incluyendo informes aislados.

Generales: muy frecuentes: *cefalea* (14,1 % frente a 11,9 %), frecuentes: *síndrome gripal* (6,0 % frente a 0,7 %), *malestar general* (2,0 % frente a 0 %), *cervicalgia* (2,0 % frente a 0 %), reacción alérgica (1,3 % frente a 0,7 %), fiebre (2,7 % frente a 1,3 %).

Sistema cardiovascular: frecuentes: angina de pecho (1,3 % frente a 0 %); infrecuentes: accidente cerebrovascular (0,7 % frente a 0 %), infarto de miocardio (0,7 % frente a 0 %)

Aparato digestivo: frecuentes: *dyspepsia* (6,7 % frente a 4 %), anorexia (1,3 % frente a 0 %).

Sistema hemolinfático: frecuentes: leucopenia (1,3 % frente a 0 %).

Sistema osteomuscular: frecuentes: *artralgia* (7,4 % frente a 4 %), artritis (2,0 % frente a 0,7 %)

Sistema nervioso: frecuentes: *depresión* (5,4 % frente a 2 %), vértigo (2,0 % frente a 0,7 %).

Sistema respiratorio: frecuentes: rinitis (2,7 % frente a 1,3 %).

Sentidos: frecuentes: *conjuntivitis* (2,7 % frente a 0,7 %).

Piel y apéndices: frecuentes: dermatitis de contacto (1,3 % frente a 0 %), rash vesiculoampollar (1,3 % frente a 0 %), carcinoma de piel (1,3 % frente a 0,7 %).

Sistema genitourinario: frecuentes: urgencia miccional (1,3 % frente a 0 %).

Tratamiento coadyuvante

En la siguiente lista se incluyen los eventos adversos más frecuentes en estudios controlados con placebo en pacientes tratados con 1 mg/día de rasagilina (grupo de rasagilina n= 380, grupo placebo n= 388). Entre paréntesis figura la frecuencia de la reacción adversa (% de pacientes) de rasagilina frente al placebo, respectivamente. Las reacciones adversas con al menos un 2 % de diferencia frente a placebo están marcadas en cursiva.

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia: muy frecuente (> 1/10), frecuente (> 1/100, < 1/10), infrecuente

(> 1/1.000, < 1/100), rara (> 1/10.000, < 1/1.000), muy rara (< 1/10.000), incluyendo informes aislados.

Generales: frecuentes: *dolor abdominal* (3,9 % frente a 1,3 %), *daños por accidente, principalmente caída*, (8,2 % frente a 5,2 %), dolor de cuello (1,6 % frente a 0,5 %).

Sistema cardiovascular: frecuentes: *hipotensión postural* (4,7 % frente a 1,3 %), infrecuentes: angina de pecho (0,5 % frente a 0,3 %), accidente cerebrovascular (0,5 % frente a 0,3 %).

Aparato digestivo: frecuentes: *constipación* (4,2 % frente a 2,1 %), *vómitos* (3,4 % frente a 1,0 %), *anorexia* (2,1 % frente a 0,5 %), sequedad de boca (3,4 % frente a 1,8 %)

Sistema osteomuscular: frecuentes: *artralgia* (3,2 % frente a 1,3 %), *tenosinovitis* (1,3 % frente a 0 %).

Metabolismo y nutrición: frecuentes: *pérdida de peso* (4,2 % frente a 1,5 %).

Sistema nervioso: muy frecuentes: *disquinesia* (10,3 % frente a 6,4 %), frecuentes: distonía (2,4 % frente a 0,8 %), trastornos del sueño (2,1 % frente a 0,8 %), ataxia (1,3 % frente a 0,3 %).

Piel y apéndices: frecuentes: rash (2,6 % frente a 1,5 %), infrecuentes: melanoma cutáneo (0,5 % frente a 0,3 %).

Otras reacciones adversas importantes comunicadas en estudios clínicos con rasagilina (otras dosis o en estudios no controlados con placebo) fueron en dos casos de rabdomiólisis (en ambos casos después de una caída y una inmovilización prolongada) y Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética (SIADH). No fue posible determinar la relación de causalidad con rasagilina.

SOBREDOSIFICACION

No se han comunicado casos de sobredosis en estudios clínicos.

Teóricamente, la sobredosis puede provocar una inhibición significativa de la MAO-A y la MAO-B.

En un estudio de dosis única en voluntarios sanos recibieron 20 mg/día de rasagilina y en un estudio de 10 días en voluntarios sanos recibieron 10 mg/día de rasagilina. Las reacciones adversas fueron leves o moderadas y no estuvieron relacionadas con el tratamiento de rasagilina. En un estudio con dosis escalonadas en pacientes en terapia crónica con levodopa tratados con 10 mg/día de rasagilina, se comunicaron efectos adversos cardiovasculares (incluida hipertensión e hipotensión postural), que desaparecieron al interrumpir el tratamiento. Estos síntomas tienen cierta similitud con los observados con IMAO no selectivos.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel.: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACION

Envases con 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 12.07.