



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **8163**

BUENOS AIRES, 05 DIC 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017863-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RASAX / RASAGILINA (COMO MESILATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 1 mg, aprobada por Certificado N° 54.140.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 8163**

Que a fojas 103 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada RASAX / RASAGILINA (COMO MESILATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 1 mg, aprobada por Certificado N° 54.140 y Disposición N° 6415/07, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 37 a 45, 46 a 54 y 55 a 63.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6415/07 los prospectos autorizados por las fojas 37 a 45, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

**8 1 6 3**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.140 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017863-11-2

DISPOSICIÓN N°

js

**8 1 6 3**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8163** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.140 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RASAX / RASAGILINA (COMO MESILATO),

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 1 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6415/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004414-07-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 6415/07.-	Prospectos de fs. 37 a 45, 46 a 54 y 55 a 63, corresponde desglosar de fs. 37 a 45.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.140 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-017863-11-2

DISPOSICIÓN N°

**8163**

js

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

9

A

**PROYECTO DE PROSPECTO****RASAX®  
RASAGILINA  
Comprimidos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**COMPOSICION**

Cada comprimido contiene: Rasagilina 1,00 mg. Excipientes: manitol 90,00 mg; almidón pregelatinizado 40,00 mg; ácido esteárico 6,00 mg; dióxido de silicio coloidal 2,00 mg; talco 1,00 mg

**ACCIÓN TERAPEUTICA**

Código ATC: N04BD02

Antiparkinsoniano, inhibidor de la monoaminoxidasa B.

**INDICACIONES**

**RASAX®** está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática (EP) como monoterapia (sin levodopa) o como terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes con fluctuaciones de fin de dosis.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS****Propiedades Farmacodinámicas***Mecanismo de acción:*

La rasagilina ha demostrado ser un inhibidor selectivo potente e irreversible de la MAO-B, lo que puede causar un aumento de las concentraciones extracelulares de dopamina en el cuerpo estriado. El nivel de dopamina elevado 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 aminoindano, es un metabolito activo principal y no es un inhibidor de la MAO-B.

*Estudios clínicos:*

La eficacia de la rasagilina se determinó en tres estudios: como tratamiento de monoterapia en el estudio I y como terapia adyuvante a levodopa en los estudios II y III.

*Monoterapia:*

En el estudio I, 404 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo (138 pacientes), rasagilina 1 mg/día (134 pacientes) o rasagilina 2 mg/día (132 pacientes) y fueron tratados durante 26 semanas, no hubo un comparador activo.

En el presente estudio, la medida principal de eficacia fue el cambio desde las condiciones basales en la puntuación total de la Escala de Clasificación Unificada para la Enfermedad de Parkinson (UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, partes I-III). La diferencia entre el cambio medio desde las condiciones basales hasta la semana 26/final (Última Observación Realizada) fue estadísticamente significativa (UPDRS, partes I-III: para rasagilina 1 mg en comparación con placebo -4,2, IC del 95% [-5,7, -2,7];  $p < 0,0001$ ; para rasagilina 2 mg comparada con placebo -3,6, IC del 95% [-5, -2,1],  $p < 0,0001$ , UPDRS Motor, parte II: para rasagilina 1 mg en comparación con placebo -2,7, IC del 95% [-3,87, -1,55],  $p < 0,0001$ ; para rasagilina 2 mg comparada con placebo -1,68, IC 95% [-2,85, -0,51],  $p = 0,005$ ). El efecto fue evidente aunque su

magnitud fue moderada en esta población de pacientes con enfermedad leve. Hubo un efecto significativo y beneficioso en la calidad de vida (evaluada por escala PD-QUALIF).

**Terapia adyuvante:**

En el estudio II los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo (229 pacientes) o rasagilina 1 mg/día (231 pacientes) o el inhibidor de la catecol-O-metil-transferasa (COMT), entacapona, 200 mg tomados junto con dosis programadas de levodopa (LD)/inhibidor de la descarboxilasa (227 pacientes), y fueron tratados durante 18 semanas. En el estudio III los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo (159 pacientes), rasagilina 0,5 mg/día (164 pacientes) o rasagilina 1 mg/día (149 pacientes), y fueron tratados durante 26 semanas.

En ambos estudios, la medida principal de eficacia fue el cambio desde el inicio al periodo de tratamiento en el número medio de horas que se pasaron en estado OFF durante el día (determinado a partir de los diarios domésticos de "24 horas", completados durante 3 días antes de cada de visita de evaluación).

En el estudio II, la diferencia media en el número de horas pasadas en estado OFF en comparación con placebo fue de -0,78h, IC 95% [-1,18, -0,39],  $p=0,0001$ . La disminución diaria total media en el tiempo OFF fue similar en el grupo de entacapona (-0,80h, IC 95% [-1,20, -0,41],  $p < 0,0001$ ) a la observada en el grupo de 1 mg de rasagilina. En el estudio III, la diferencia media en comparación con el placebo fue de -0,94 h, IC del 95% [-1,36, -0,51],  $p < 0,0001$ . También hubo una mejoría estadísticamente significativa respecto al placebo en el grupo de rasagilina 0,5 mg, sin embargo, la magnitud del efecto fue menor. La solidez de los resultados de la variable primaria de eficacia fue confirmada en una batería de modelos estadísticos adicionales y se demostró en tres cohortes (ITT, por protocolo y que completaron el estudio).

Las medidas secundarias de eficacia incluyeron evaluaciones generales de la mejora por el investigador, puntajes de la subescala de Actividades de la Vida Diaria (ADL) en el periodo OFF y de la UPDRS motora durante el periodo ON. Rasagilina produjo un beneficio estadísticamente significativo en comparación con el placebo.

**Propiedades farmacocinéticas**

**Absorción:**

La rasagilina se absorbe rápidamente y alcanza la concentración plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) en aproximadamente 0,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de una dosis única de rasagilina es alrededor del 36%. Los alimentos no afectan el  $T_{máx}$  de rasagilina, aunque la  $C_{máx}$  y la exposición (AUC) se reducen en aproximadamente un 60% y 20%, respectivamente, cuando el medicamento se toma con una comida rica en grasas. Debido a que la AUC no se afecta sustancialmente, la rasagilina puede administrarse con o sin alimentos.

**Distribución:**

El volumen medio de distribución después de una dosis intravenosa única 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 a 70%.

**Metabolismo:**

La rasagilina experimenta una biotransformación casi completa en el hígado antes de su excreción. El metabolismo de la rasagilina ocurre principalmente por dos vías: N-dealquilación y/o hidroxilación a productos: 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 CYP1A2 la isoenzima principal implicada en el

metabolismo de la rasagilina. También se halló que la conjugación de la rasagilina y sus metabolitos es una vía principal de eliminación de productos glucurónidos.

**Excreción:**

Tras la administración oral de rasagilina marcada con  $^{14}\text{C}$ , la eliminación se produjo principalmente a través de la orina (62,6%) y secundariamente por las heces (21,8%), con una recuperación total del 84,4% de la dosis durante un período de 38 días. Menos del 1% de la rasagilina se excreta de forma inalterada en la orina.

**Linealidad/no linealidad:**

La farmacocinética de la rasagilina es lineal para dosis en el rango de 0,5 a 2 mg. Su vida media terminal es de 0,6 a 2 horas.

**Características en los pacientes**

**Pacientes con insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática leve, el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  se incrementaron en un 80% y 38%, respectivamente. En sujetos con insuficiencia hepática moderada, el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  aumentaron en un 568% y 83%, respectivamente (ver Advertencias y Precauciones).

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

**Datos preclínicos de seguridad**

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida y toxicidad reproductiva.

La rasagilina no presentó potencial genotóxico *in vivo* y en varios sistemas *in vitro* utilizando 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 las condiciones clínicas de uso.

La rasagilina no fue carcinogénica en ratas a una exposición sistémica de 84 - 339 veces el tiempo de exposición plasmática esperada en humanos a 1 mg/día. En ratones, se observó un aumento de la incidencia de carcinoma y/o adenoma bronquiolar/alveolar a exposiciones sistémicas, 144-213 veces la exposición plasmática esperada en humanos a 1 mg/día.

**POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Posología**

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

Se puede ingerir con o sin alimentos.

**Ancianos:** No se requiere la modificación de la dosis en pacientes de edad avanzada.

**Población pediátrica:** **RASAX®** no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** El uso de rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado (ver Contraindicaciones). Se debe evitar el uso de rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. Si los pacientes progresan de insuficiencia hepática leve a moderada, rasagilina debe interrumpirse (ver Advertencias y Precauciones).

GERMAN D. PEZENA  
Farmacólogo  
Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario el cambio en la dosificación en la insuficiencia renal.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio o a cualquiera de los excipientes.

Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) (incluyendo productos medicinales y naturales sin prescripción, por ejemplo, hierba de San Juan) o petidina (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Deben transcurrir por lo menos 14 días entre la suspensión de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina.

La rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Debe evitarse el uso concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Deben transcurrir al menos cinco semanas entre la suspensión de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la suspensión de rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina.

No se recomienda el uso concomitante de rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que encuentran en los descongestivos nasales y orales o medicamentos para el resfrío que contienen efedrina o pseudoefedrina (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Durante el programa de desarrollo clínico, la aparición de casos de melanoma impulsó la consideración de una posible asociación con rasagilina. Los datos recogidos indican que la enfermedad de Parkinson, y no un medicamento en particular, se asocia con un mayor riesgo de cáncer de piel (no exclusivamente melanoma). Cualquier lesión cutánea sospechosa debe ser evaluada por un especialista.

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se debe evitar el uso de rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Si los pacientes progresan de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse (ver Características Farmacológicas).

**INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION**

Hay una serie de interacciones conocidas entre inhibidores no selectivos de la MAO y otros medicamentos.

La rasagilina no debe administrarse junto con otros inhibidores de la MAO (incluyendo productos medicinales y naturales sin prescripción, por ejemplo, hierba de San Juan) ya que puede existir un riesgo de inhibición no selectiva de la MAO que puede provocar crisis hipertensivas (ver Contraindicaciones).

Se reportaron efectos adversos graves con el uso concomitante de petidina e inhibidores de la MAO incluyendo otro inhibidor selectivo de la MAO-B. La administración concomitante de rasagilina y petidina está contraindicada (ver Contraindicaciones).

Con los inhibidores de la MAO se recibieron informes de interacciones medicamentosas con el uso concomitante de medicamentos simpaticomiméticos. Por lo tanto, en vista de la actividad inhibidora de la MAO de rasagilina, no se recomienda la administración concomitante de rasagilina y simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestivos nasales y orales o

medicamentos para el resfrío que contienen efedrina o pseudoefedrina (ver Advertencias y Precauciones).

Hubo reportes de interacciones medicamentosas con el uso concomitante de dextrometorfano e inhibidores no selectivos de la MAO. Por lo tanto, en vista de la actividad inhibidora de la MAO de rasagilina, no se recomienda la administración concomitante de rasagilina y dextrometorfano (ver Advertencias y Precauciones).

Debe evitarse el uso concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina (ver Advertencias y Precauciones).

Para el uso concomitante de rasagilina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) / inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina-serotonina (IRSNs) en estudios clínicos, ver Reacciones Adversas.

Se reportaron efectos adversos graves con el uso concomitante de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la MAO. Por lo tanto, en vista de la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, los antidepresivos deben ser administrados con precaución.

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 de metabolismo *in vitro* han indicado que la citocromo P450 1A2 (CYP1A2) es la enzima principal responsable del metabolismo de la rasagilina. La administración concomitante de rasagilina y ciprofloxacina (un inhibidor de la CYP1A2) aumentó el AUC de rasagilina a un 83%. La administración concomitante de rasagilina y teofilina (un sustrato de CYP1A2) no afectó la farmacocinética de ambos productos. Por lo tanto, los inhibidores potentes de CYP1A2 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de rasagilina y deben administrarse con precaución.

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

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

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

**Interacción tiramina/rasagilina:** los resultados de cinco estudios de desafío con tiramina (en voluntarios y pacientes con EP), junto con los resultados del monitoreo domiciliario de la presión arterial después de las comidas (de 464 pacientes tratados con 0,5 o 1 mg/día de rasagilina o placebo como terapia adjunta a la levodopa durante seis meses sin restricciones de tiramina), y el hecho de que no hubo reportes de interacción tiramina/rasagilina en estudios clínicos llevados a cabo sin restricciones de tiramina, indican que rasagilina puede ser utilizada de forma segura sin restricciones de tiramina en la dieta.

### **Embarazo y Lactancia**

Para la rasagilina no existen datos clínicos disponibles sobre embarazos expuestos. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver Datos preclínicos de seguridad). Se debe tener precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

Datos experimentales indican que la rasagilina inhibe la secreción de prolactina y, por lo tanto, puede inhibir la lactancia. No se sabe si la rasagilina se excreta en la leche humana. Se debe tener precaución cuando se administra rasagilina a una madre que amamanta.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Los pacientes deben ser advertidos acerca de utilizar máquinas peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que **RASAX®** no les afecta negativamente.

### **REACCIONES ADVERSAS**

En el programa clínico de rasagilina un total de 1361 pacientes fueron tratados con rasagilina por 3076,4 años paciente. En estudios doble ciego controlados con placebo, 529 pacientes fueron tratados con rasagilina 1 mg/día por 212 años paciente y 539 pacientes recibieron placebo por 213 años paciente.

#### **Monoterapia**

La siguiente lista incluye los efectos adversos que se notificaron con una mayor incidencia en los estudios controlados con placebo, en pacientes que recibieron 1 mg/día de rasagilina (grupo de rasagilina n=149, grupo placebo n=151).

Los efectos adversos con al menos un 2% de diferencia sobre el placebo están marcados en *cursiva*. Entre paréntesis figura la incidencia de efectos adversos (% de pacientes) con rasagilina frente a placebo, respectivamente.

Los eventos adversos se clasifican por frecuencias utilizando los criterios siguientes: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10000$ ).

Infecciones e infestaciones:

Frecuente: *gripe* (4,7% vs. 0,7%)

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos):

Frecuente: carcinoma de piel (1,3% vs. 0,7%)

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Frecuente: leucopenia (1,3% vs. 0%)

Trastornos del sistema inmune:

Frecuente: *alergia* (1,3% vs. 0,7%)

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Poco frecuente: *disminución del apetito* (0,7% vs. 0%)

Trastornos psiquiátricos:

Frecuente: *depresión* (5,4% vs. 2%), *alucinaciones* (1,3% vs. 0,7%)

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: *cefalea* (14,1% vs. 11,9%)

Poco frecuente: accidente cerebrovascular (0,7% vs. 0%)

Trastornos oculares:

Frecuente: *conjuntivitis* (2,7% vs. 0,7%)

Trastornos del oído y el laberinto:

Frecuente: *vértigo* (2,7% vs. 1,3%)

Trastornos cardíacos:

Frecuente: angina de pecho (1,3% vs. 0%)

Poco frecuente: infarto de miocardio (0,7% vs. 0%)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Frecuente: *rinitis* (3,4% vs. 0,7%)

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: flatulencias (1,3% vs. 0%)

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Frecuente: *dermatitis* (2% vs. 0%)

Poco frecuente: rash vesicobuloso (0,7% vs. 0%)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuente: *dolor musculoesquelético* (6,7% vs. 2,6%), *dolor de cuello* (2,75 vs. 0%), *artritis* (1,3% vs. 0,7%)

Trastornos renales y urinarios:

Frecuente: urgencia miccional (1,3% vs. 0,7%)

Trastornos generales y del sitio de administración:

Frecuente: *fiebre* (2,7% vs. 1,3%), *malestar* (2% vs. 0%)

### **Terapia Adyuvante**

La lista siguiente incluye los efectos adversos que se notificaron con una incidencia mayor 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 incidencia de efectos adversos (% de pacientes) con rasagilina frente a placebo, respectivamente.

Los efectos adversos con al menos 2% de diferencia sobre el placebo están en *cursiva*.

Los eventos adversos se clasifican por frecuencias utilizando los criterios siguientes: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10000$ ).

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos):

Poco frecuente: *melanoma de piel* (0,5% vs. 0,3%)

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Frecuente: *disminución del apetito* (2,4% vs. 0,8%)

Trastornos psiquiátricos:

Frecuente: *alucinaciones* (2,9% vs. 2,1%), *sueños anormales* (2,1% vs. 0,8%)

Poco frecuente: *confusión* (0,8% vs. 0,5%)

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: *disquinesia* (10,5% vs. a 6,2%)

Frecuente: *distonía* (2,4% vs. 0,8%), *síndrome del túnel carpiano* (1,3% vs. 0%), *trastornos del equilibrio* (1,6% vs. 0,3%)

Poco frecuente: *accidente cerebrovascular* (0,5% vs. 0,3%)

Trastornos cardíacos:

Poco frecuente: *angina de pecho* (0,5% vs. 0%)

Trastornos vasculares:

Frecuente: *hipotensión ortostática* (3,9% vs. 0,8%)

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: *dolor abdominal* (4,2% vs. 1,3%), *estreñimiento* (4,2% vs. 2,1%), *náuseas y vómitos* (8,4% vs. 6,2%), *sequedad de boca* (3,4% vs. 1,8%)

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo:

Frecuente: *Rash* (1,1% vs. 0,3%)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuentes: *artralgia* (2,4% vs. 2,1%), *dolor de cuello* (1,3% vs. 0,5%),

Exámenes complementarios:

Frecuente: *disminución del peso* (4,5% vs. 1,5%)

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos:

Frecuente: *caídas* (4,7% vs. 3,4%)

La enfermedad de Parkinson se asocia con síntomas de alucinaciones y confusión. En la experiencia post-comercialización estos síntomas también se han observado en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con rasagilina.

44

Se sabe que ocurren efectos adversos graves con el uso concomitante de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la MAO. En el período post-comercialización, han sido reportados casos de síndrome serotoninérgico asociados con agitación, confusión, rigidez, fiebre y mioclonías por pacientes tratados con antidepresivos/IRSN concomitantemente con rasagilina.

Los ensayos clínicos con rasagilina no permitieron el uso concomitante de fluoxetina o fluvoxamina con rasagilina, pero se permitieron los antidepresivos y dosis siguientes en los estudios de rasagilina: amitriptilina  $\leq$  50 mg/día, trazodona  $\leq$  100 mg/día, citalopram  $\leq$  20 mg/día, sertralina  $\leq$  100 mg/día y paroxetina  $\leq$  30 mg/día. No hubo casos de síndrome serotoninérgico en el programa clínico de rasagilina en el que 115 pacientes fueron expuestos concomitantemente a rasagilina y tricíclicos y 141 pacientes fueron expuestos a rasagilina y ISRS/IRSN.

En el período post-comercialización, se reportaron casos de presión arterial elevada, incluyendo casos raros de crisis hipertensiva asociada con la ingesta de cantidades desconocidas de alimentos ricos en tiramina, en pacientes tratados con rasagilina.

Con inhibidores de la MAO se han recibido informes de interacciones medicamentosas con el uso concomitante de medicamentos simpaticomiméticos. En el período post-comercialización, se produjo un caso de hipertensión arterial en un paciente que utilizaba el vasoconstrictor oftálmico hidrocloreuro de tetrahidrozolina mientras tomaba rasagilina.

### **SOBREDOSIS**

Los síntomas reportados después de una sobredosis de rasagilina en dosis de 3 mg a 100 mg incluyen disforia, hipomanía, crisis hipertensiva y síndrome serotoninérgico.

Una sobredosis puede estar asociada con inhibición significativa de la MAO-A y MAO-B. En un estudio de dosis única voluntarios sanos recibieron 20 mg/día y en un estudio de diez días voluntarios sanos recibieron 10 mg/día. Los efectos adversos fueron leves o moderados y no relacionados con el tratamiento de rasagilina. En un estudio de aumento de dosis en pacientes en tratamiento crónico con levodopa tratados con 10 mg/día de rasagilina, hubo informes de efectos adversos cardiovasculares (incluyendo hipertensión e hipotensión postural) que se resolvieron al interrumpir el tratamiento. Estos síntomas pueden parecerse a los observados con los inhibidores no selectivos de la MAO.

No hay antídoto específico. En caso de sobredosis, los pacientes deben ser monitoreados y se debe instituir una terapia sintomática y de sostén apropiada.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

*Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247*

*Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.*


### **MODO DE CONSERVACION**

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. Proteger de la luz.

### **PRESENTACIONES**

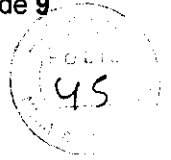
Envases conteniendo: 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos.

**Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**



GERMAN O. PEREZ  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
EJN 12 711

**8163**



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 54.140

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Prov. Buenos Aires.

AstraZeneca S.A., Argerich 536, Haedo, Prov. Buenos Aires.

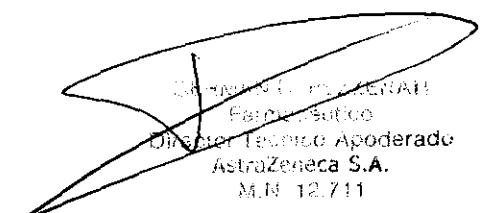
Tel.: 0800 333 1247

Director Técnico: Germán D. Pezzenati – Farmacéutico.

Fecha de revisión: Octubre 2011

Disposición ANMAT N°.....

Ref.: emc UK 25/10/2010: [www.medicines.org.uk/emc/medicine/16273/SPC](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16273/SPC)



Germán D. Pezzenati  
Farmacéutico  
Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711