



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

8 3 7 3

BUENOS AIRES, **27 JUL 2016**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006663-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RA 07.08.15 / RASAGILINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS, RASAGILINA MESILATO (equivalente a 1,0 mg de Rasagilina) 1,561 mg; aprobada por Certificado N° 54.704.

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 y Circular N° 4/13.

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



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° **8373**

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada RA 07.08.15 / RASAGILINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS, RASAGILINA MESILATO (equivalente a 1,0 mg de Rasagilina) 1,561 mg; aprobada por Certificado N° 54.704 y Disposición N° 5259/08, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 60 a 89, para los prospectos y de fojas 101 a 113, para la información para el paciente.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº

8 3 7 3

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5259/08 los prospectos autorizados por las fojas 60 a 69 y la información para el paciente autorizada por las fojas 101 a 104, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.704 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006663-16-2

DISPOSICIÓN Nº

8 3 7 3

Jfs


Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8373** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.704 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RA 07.08.15 / RASAGILINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS, RASAGILINA MESILATO (equivalente a 1,0 mg de Rasagilina) 1,561 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5259/08.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-021407-07-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 5259/08.	Prospectos de fs. 60 a 89, corresponde desglosar de fs. 60 a 69. Información para el paciente de fs. 101 a 113, corresponde desglosar de fs. 101 a 104.-

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

VP



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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 BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
54.704 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

27 JUL 2016

Expediente N° 1-0047-0000-006663-16-2

DISPOSICIÓN N°

Jfs

8 3 7 3

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP



8 3 7 3

BALIARDA S.A.

Información para el paciente

27 JUL 2016

RA 07.08.15

RASAGILINA

Comprimidos ranurados

Industria Argentina

Expendio bajo receta

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene RA 07.08.15?

Contiene *rasagilina*, una sustancia perteneciente al grupo de medicamentos denominados inhibidores de tipo B de la monoaminoxidasa (MAO). Actúa aumentando las concentraciones de determinadas sustancias naturales en el cerebro (como dopamina).

¿En qué pacientes está indicado el uso de RA 07.08.15?

RA 07.08.15 está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la Enfermedad de Parkinson idiopática, como monoterapia o en asociación con levodopa.

¿En qué casos no debo tomar RA 07.08.15?

No debe tomarlo si usted:

- Es alérgico (hipersensible) a rasagilina o cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional");
- Se encuentra o se ha encontrado bajo tratamiento con algún fármaco perteneciente a la familia de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (como selegilina, tranilcipromina, linezolida o azul de metileno intravenoso) en las 2 últimas semanas (en caso de dejar de tomar rasagilina, su médico le indicará cuánto tiempo debe esperar antes de comenzar a tomar un IMAO);
- Se encuentra bajo tratamiento con hierba de San Juan (Hipérico), dextrometorfano, mirtazapina o ciclobenzaprina;
- Se encuentra bajo tratamiento con analgésicos (como meperidina, tramadol, metadona o propoxifeno).

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

- Presenta presión arterial elevada.
- Tiene problemas severos en el hígado.
- Presenta antecedente de pensamientos compulsivos.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Aprobado

- Presenta o ha presentado movimientos anormales e involuntarios (como masticación repetitiva, gesticulación facial).
- Padece lesiones cutáneas.
- Presenta hipotensión postural (desvanecimiento si se levanta demasiado rápido después de estar acostado).
- Presenta antecedentes psiquiátricos.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí. Antes de comenzar a tomar RA 07.08.15 debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle si está amamantando.

¿Debo adoptar alguna precaución con alimentos o bebidas durante el tratamiento con RA 07.08.15?

Se desaconseja consumir alimentos que contengan cantidades muy altas (> 150 mg) de tiramina (como quesos y nueces).

¿Puedo conducir, operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles durante el inicio del tratamiento con RA 07.08.15?

RA 07.08.15 puede causar somnolencia. Evite realizar estas actividades hasta que usted conozca cómo le afecta RA 07.08.15.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con:

- Ciprofloxacina.
- Anfetaminas y antigripales (como pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina y efedrina).
- Fluoxetina, fluvoxamina.

¿Qué dosis debo tomar de RA 07.08.15 y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Para su información, de acuerdo a las diferentes indicaciones, las dosis orientativas son:

Indicación	Dosis inicial diaria	Dosis diaria máxima
Monoterapia	1,0 mg	1,0 mg
Tratamiento adyuvante a levodopa	0,5 mg	

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de RA 07.08.15?

No es necesario modificar la dosis de RA 07.08.15 si usted padece de insuficiencia renal.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
N. 14.475

¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis de RA 07.08.15?

Si usted padece de insuficiencia hepática leve probablemente su médico le indique una dosis diaria de 0,5 mg. No se recomienda el uso de RA 07.08.15 en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

¿En los pacientes ancianos es necesario modificar la dosis?

No, en general, no es necesario modificar la dosis de RA 07.08.15.

¿Cómo debo tomar RA 07.08.15?

Los comprimidos deben ingerirse enteros sin masticar, partir o triturar, con o fuera de las comidas.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis?

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada del producto consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurra al hospital más cercano o consulte a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (TE. (011) 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. (011) 4962-2247/6666).

¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con RA 07.08.15?

Como todos los medicamentos, RA 07.08.15 puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

Los efectos indeseables que se han observado con rasagilina como monoterapia incluyen: alucinaciones, síndrome gripal, artralgia (dolor en las articulaciones), depresión y dispepsia (náuseas, pesadez y dolor de estómago después de las comidas).

Los efectos indeseables que se han observado con rasagilina como tratamiento adyuvante a levodopa incluyen: diarrea, pérdida de peso, alucinaciones, rash, disquinesia (movimientos involuntarios anormales), lesiones accidentales, pérdida de peso, hipotensión postural, vómitos, anorexia, artralgia, dolor abdominal, náuseas, constipación, sequedad bucal, tensiovititis (inflamación de la vaina protectora de los tendones), sueños anormales, caída.


Si Usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

¿Puede presentarse algún otro efecto serio que requiera inmediata asistencia médica?

¡ Sí, puede presentarse Síndrome Serotoninérgico (caracterizado por taquicardia, presión arterial lábil, mareos, sudoración excesiva, rubor, aumento de la temperatura corporal, temblor, rigidez, movimiento involuntario de los músculos, alteración de los reflejos, incoordinación, convulsiones, náuseas, vómitos, diarrea, agitación, alucinaciones, delirio, coma).


ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado


Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.975

8 3 7 3

BALIARDA S.A.



¿Cómo debo conservar RA 07.08.15?

Debe conservarlo a una temperatura no superior a 30° C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice RA 07.08.15 después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

Cada comprimido de RA 07.08.15 contiene: Rasagilina mesilato (equivalente a 1,0 mg de rasagilina) 1,561 mg. Excipientes: Aerosil, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, talco, c.s.p. 1 comprimido.

Contenido del envase:

RA 07.08.15: Envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos.

Comprimido redondo, color blanco.

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de RA 07.08.15 en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 54704

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.


Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión:

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado


Daniel Willalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

8 3 7 3



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

RA 07.08.15

RASAGILINA

Comprimidos ranurados

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA:

Cada comprimido ranurado contiene: Rasagilina mesilato (equivalente a 1,0 mg de rasagilina) 1,561 mg.

Excipientes: Aerosil 200, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, talco, c.s.p. 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiparkinsoniano. (Cód. ATC: N04BD02)

INDICACIONES:

Tratamiento de los signos y síntomas de la Enfermedad de Parkinson idiopática, como monoterapia o en asociación con levodopa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La rasagilina es un inhibidor selectivo, potente e irreversible de la monoaminoxidasa-B (MAO-B), que produce un incremento 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.

La eficacia de rasagilina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP), como monoterapia o adyuvante al tratamiento con levodopa, fue demostrada en varios estudios clínicos:

En un estudio clínico, doble ciego, randomizado, placebo controlado, de 26 semanas de duración en pacientes con EP inicial tratados con rasagilina como monoterapia, se observó una mejoría estadísticamente significativa, con respecto a los valores basales, en las puntuaciones de la escala unificada para la valoración de la EP (UPDRS), en comparación con el grupo que recibió placebo.

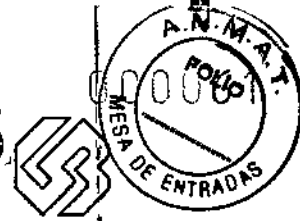
En dos estudios clínicos multicéntricos, randomizados, multinacionales, en pacientes con EP más avanzada tratados concomitantemente con levodopa y rasagilina, se observó una disminución significativa del número medio de horas en estado "OFF", con respecto al valor basal, y mejorías estadísticamente significativas en las puntuaciones de la subescala Actividades de la Vida Diaria (ADL) durante el estado "OFF" y de la UPDRS motora durante el estado "ON".

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Daniel Vitálba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

8 3 7 3



BALIARDA S.A.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: luego de la administración oral, la rasagilina se absorbe rápidamente. La $C_{m\acute{a}x}$ se alcanza, en promedio, luego de 1 hora de la toma. La biodisponibilidad absoluta es superior al 36 %. La administración de rasagilina con los alimentos no modifica la $T_{m\acute{a}x}$ pero disminuye la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC aproximadamente un 60 % y 20 %, respectivamente.

Distribución: el volumen de distribución en el estado estacionario es de 87 l. Se liga a proteínas plasmáticas en un 88-94 %.

Metabolismo y Eliminación: la rasagilina experimenta una biotransformación casi completa en el hígado. Los principales metabolitos de la rasagilina, productos de N-dealquilación y/o hidroxilación, son: 1-aminoindano, 3-hidroxi-N-propargil-1-aminoindano y 3-hidroxi-1-aminoindano. El 1-aminoindano, es el principal metabolito activo y no es un inhibidor de la MAO-B. Estudios in vitro indican que CYP1A2 es la principal isoenzima involucrada en el metabolismo de rasagilina.

La glucurono-conjugación de la rasagilina y sus metabolitos y la subsiguiente eliminación urinaria de los mismos, es la principal vía de eliminación.

Con posterioridad a la administración de ^{14}C -rasagilina, aproximadamente el 62 % y el 7 % de la radioactividad administrada se recuperó en orina y heces respectivamente dentro de los 7 días de la toma, con una recuperación total del 84 % de la dosis en un período de 38 días. Menos del 1 % de la dosis administrada fue excretada sin cambios en la orina.

Situaciones clínicas particulares:

Pacientes con insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve, se observaron incrementos del 80 % en la $C_{m\acute{a}x}$ y del 38 % en el ABC, en comparación con voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ aumentaron en un 568 % y 83 %, respectivamente.

Pacientes con insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros farmacocinéticos de rasagilina.

Sexo y edad: la edad y el sexo del paciente no influyen de manera significativa en la farmacocinética de rasagilina.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

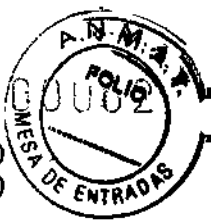
Monoterapia: la dosis recomendada es de 1 mg una vez al día. Por el riesgo de hipertensión arterial no debe excederse la dosis recomendada de rasagilina.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Daniel Villaiba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 74.475

8 3 7



BALIARDA S.A.

Tratamiento adyuvante a levodopa: la dosis inicial recomendada es de 0,5 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta clínica, esta dosis podrá incrementarse a 1 mg una vez al día.

Durante el tratamiento concomitante con levodopa se deberá considerar una reducción de la dosis de levodopa en función de la respuesta individual.

Situaciones clínicas particulares:

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve, se recomienda precaución al iniciar el tratamiento con rasagilina y una dosis diaria de 0,5 mg. No se recomienda el empleo del producto en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Ante un progreso de la insuficiencia hepática de leve a moderada, se deberá interrumpir el tratamiento con rasagilina.

Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Tratamiento concomitante con ciprofloxacina y otros inhibidores del CYP1A2: se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante de dichas drogas y rasagilina y una dosis diaria de 0,5 mg (Véase *Interacciones medicamentosas*).

Pacientes ancianos: en los pacientes ancianos no es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración:

El producto puede administrarse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Tratamiento concomitante con meperidina, tramadol, metadona, propoxifeno u otros inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Deben transcurrir al menos 14 días entre la suspensión de rasagilina y el inicio del tratamiento con un IMAO. Insuficiencia hepática severa. Tratamiento concomitante con aminas simpaticomiméticas, hipérico (hierba de San Juan), dextrometorfano, mirtazapina y ciclobenzaprina.

ADVERTENCIAS:

Hipertensión arterial: durante el tratamiento con rasagilina puede ocurrir una exacerbación de la hipertensión arterial, pudiendo ser necesario un ajuste de la medicación si se mantiene elevada la presión arterial. Por lo tanto, se debe monitorear la presión arterial de los pacientes luego de comenzado el tratamiento con rasagilina.

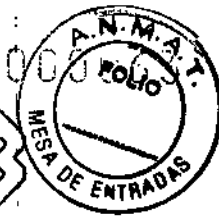
No se requieren restricciones de tiramina en la dieta durante el tratamiento de rasagilina a las dosis recomendadas. Sin embargo, ciertos alimentos pueden contener cantidades muy altas (> 150 mg) de tiramina que podrían causar hipertensión arterial severa. Por tal motivo, los pacientes deben ser advertidos de evitar los alimentos que contienen una gran cantidad de tiramina mientras toma rasagilina.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14/475

8 3 7 3



BALIARDA S.A.

Síndrome serotoninérgico: se han reportado casos de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, antidepresivos triazolopiridina, ISRS y IRSN), con IMAO no selectivos (como, fenelzina, tranilcipromina) o IMAO-B selectivos (como la selegilina y rasagilina).

Asimismo se ha reportado síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de rasagilina con meperidina, tramadol, metadona, propoxifeno. Por lo tanto, se desaconseja el uso de rasagilina con esos medicamentos. (Véase CONTRAINDICACIONES e *Interacciones medicamentosas*)

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir: cambios conductuales y cognitivos en el estado mental (confusión, hipomanía, alucinaciones, agitación, delirio, cefalea y coma), efectos autonómicos (síncope, temblor, sudoración, hipertermia, hipertensión arterial, taquicardia, náuseas, diarrea), efectos somáticos (rigidez muscular, mioclonos, espasmos musculares, hiperreflexia manifestada por clonus y temblor). El síndrome serotoninérgico puede provocar la muerte.

Dado que los efectos del uso combinado de rasagilina y antidepresivos (tricíclicos, ISRS y IRSNs) no han sido adecuadamente evaluados en estudios clínicos, y que el mecanismo de acción de la rasagilina no se ha dilucidado completamente, se recomienda, no solo evitar el uso concomitante de estos medicamentos, sino también dejar transcurrir un período de 14 días entre la discontinuación del tratamiento con rasagilina y el inicio del tratamiento con dichos antidepresivos. Debido a la extensa vida media de la fluoxetina y de su metabolito activo, se recomienda dejar transcurrir un lapso de al menos cinco semanas luego de haber suspendido la administración de fluoxetina y antes de iniciar el tratamiento con rasagilina.

Somnolencia: se han reportado casos de somnolencia durante la actividad diaria (incluyendo operación de maquinarias o conducción de vehículos), en asociación con el tratamiento de rasagilina y otros medicamentos dopaminérgicos. Algunos de estos eventos se han reportado inclusive luego de 1 año de iniciado el tratamiento.

En un estudio clínico se observó que la ocurrencia de somnolencia fue más frecuente en los pacientes con enfermedad de Parkinson que recibieron un tratamiento con rasagilina que en los pacientes que recibieron placebo (6 % vs al 4 %, respectivamente).

Por tal motivo, antes de iniciarse el tratamiento con rasagilina deberá advertirse a los pacientes, sobre la posibilidad de desarrollar somnolencia o episodios de conciliar el sueño durante las actividades que requieren participación activa. En caso de que estos eventos ocurran, rasagilina deberá suspenderse. Los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

ALEJANDRO SARAFOLU.

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 14 475

837



BALIARDA S.A.

En estos pacientes, el producto no debe asociarse con medicamentos sedantes o medicamentos que aumentan los niveles plasmáticos de rasagilina (como ciprofloxacina).

No existe información suficiente para establecer que la reducción de la dosis de rasagilina sirve para resolver estos eventos.

Control de impulsos / conductas compulsivas: en pacientes tratados con medicamentos que aumentan el tono dopaminérgico, incluyendo rasagilina, pueden experimentar incapacidad de controlar los impulsos. Se debe controlar regularmente en los pacientes, la aparición de trastornos del control de los impulsos. Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores de los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos que se observaron en pacientes tratados con rasagilina, entre ellos, casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo y gastos o compras compulsivas. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento si un paciente desarrolla este tipo de impulsos mientras toma rasagilina.

Hiperpirexia y confusión por discontinuación: se han reportado un conjunto de síntomas similares al síndrome neuroléptico maligno (como temperatura elevada, rigidez muscular, alteraciones de la conciencia, inestabilidad autonómica), en asociación con la reducción abrupta de la dosis, la discontinuación o la modificación de las drogas que aumentan el tono dopaminérgico.

PRECAUCIONES:

Melanoma: datos premarketing sugieren un posible aumento del riesgo de melanoma en pacientes tratados con rasagilina. No obstante, datos epidemiológicos disponibles indican que la enfermedad de Parkinson se encuentra asociada con un riesgo elevado de cáncer de piel. En consecuencia, se recomienda un monitoreo frecuente en busca de melanoma y, ante la aparición de una lesión cutánea sospechosa, la evaluación de un especialista.

Disquinesia: rasagilina puede potenciar las reacciones adversas dopaminérgicas asociadas a la levodopa y exacerbar una disquinesia preexistente. Una reducción de la dosis de levodopa puede atenuar este secundarismo.

En un estudio clínico se observó una incidencia de 18% y 10 % para pacientes tratados con 0,5 mg o 1 mg de rasagilina + levodopa y pacientes tratados con placebo + levodopa, respectivamente.

Hipotensión postural: en estudios clínicos, se observó hipotensión postural en el 3 % de los pacientes tratados con rasagilina como monoterapia y en el 6 % y 9 % de los pacientes tratados respectivamente con 0,5 y 1 mg/día de rasagilina en forma concomitante con levodopa. En general,

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

8 3 7



BALIARDA S.A.

dicho secundarismo fue más frecuente durante los primeros dos meses de tratamiento con rasagilina y disminuyó con el tiempo.

En estudios clínicos la incidencia de hipotensión ortostática consistente en una disminución de la presión sistólica (≥ 30 mmHg) o una disminución de la presión diastólica (≥ 20 mmHg) en pacientes tratados con 1 mg de rasagilina fue de 13 % comparada con el 9 % de los pacientes tratados con placebo.

Alucinaciones: en estudios clínicos, se reportaron alucinaciones en el 1,3 % de los pacientes tratados con rasagilina como monoterapia y en el 5 % y 4 % de los pacientes tratados respectivamente con 0,5 y 1 mg/día de rasagilina en forma concomitante con levodopa. Los pacientes deberán ser advertidos acerca de la posibilidad de presentar alucinaciones, las cuales deberán ser comunicadas a su médico de inmediato.

Reportes post comercialización indican que durante el tratamiento con rasagilina o luego de iniciado el tratamiento o en los períodos de aumento de la dosis los pacientes pueden experimentar una aparición o empeoramiento del estado mental, o cambios en el comportamiento, incluyendo un comportamiento similar al psicótico.

Otros fármacos que se utilizan para mejorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden presentar efectos similares sobre el pensamiento y el comportamiento anormal, incluyendo ideación paranoide, alucinaciones, confusión, comportamiento similar al psicótico, desorientación, comportamiento agresivo, agitación y delirio.

Por tal motivo, se debe informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar alucinaciones y se los debe instruir para informar inmediatamente a su médico en caso de desarrollarlas.

Deberá considerarse la posibilidad de reducir la dosis o suspender la medicación si los pacientes desarrollan alucinaciones o comportamiento similar al psicótico, mientras están bajo tratamiento con rasagilina.

Ciprofloxacina u otros inhibidores de CYP1A2: en los pacientes que usan en forma concomitante ciprofloxacina u otros inhibidores de CYP1A2 se puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de rasagilina de hasta 2 veces. (Véase POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN e *Interacciones medicamentosas*).

Pacientes con insuficiencia hepática: Véase POSOLOGIA y MODO DE ADMINISTRACION.

Abuso y dependencia: estudios experimentales en animales y estudios clínicos no revelaron ninguna evidencia en cuanto al potencial de abuso, tolerancia y dependencia física de rasagilina, no obstante, no se han realizado estudios sistemáticos en humanos.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
(M.N. 14.475)

8 3 7 3



BALIARDA S.A.



Empleo en pediatría: no se ha establecido la eficacia y seguridad en este grupo etario.

Empleo en geriatría: los estudios clínicos no revelaron diferencias significativas en el perfil de seguridad entre pacientes ancianos y jóvenes.

Embarazo: luego de la administración de rasagilina en ratas, no se observaron efectos sobre el desarrollo embrio-fetal. Sin embargo, se verificó disminución de la sobrevivencia de la cría, disminución del peso corporal, incremento en la incidencia de costillas onduladas e incremento de la muerte embrio-fetal luego de la administración en ratas y conejos de dosis varias veces superiores a la dosis máxima recomendada en humanos. No habiendo estudios adecuados y bien controlados con rasagilina en embarazadas, el producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos para el feto.

Lactancia: se desconoce si la droga se excreta en la leche humana. Rasagilina puede inhibir la secreción láctea dado que ejerce una acción inhibitoria de la secreción de prolactina. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana, la decisión de discontinuar el tratamiento o la lactancia deberá ser tomada de acuerdo con la importancia que la droga posea para la madre.

Interacciones medicamentosas:

Meperidina y otros analgésicos: se han reportado reacciones adversas serias incluyendo coma, hipertensión o hipotensión severa, depresión respiratoria severa, convulsiones, hiperpirexia maligna, excitación, colapso vascular periférico y muerte durante el tratamiento concomitante de meperidina e IMAOs incluyendo inhibidores selectivos de la MAO-B. El producto no debe usarse concomitantemente con meperidina. Asimismo se recomienda dejar transcurrir un período de 14 días entre la discontinuación del tratamiento con rasagilina y el inicio del tratamiento con meperidina. Por razones similares, no se recomienda el tratamiento concomitante con tramadol, metadona y propoxifeno. (Véase CONTRAINDICACIONES)

Dextrometorfano: se han observado episodios cortos de psicosis o comportamiento bizarro luego de la administración concomitante de IMAOs y dextrometorfano. En consecuencia, no se recomienda el tratamiento concomitante de dextrometorfano y rasagilina. (Véase CONTRAINDICACIONES)

Aminas simpaticomiméticas: se han reportado reacciones hipertensivas severas luego de la administración de simpaticomiméticos e IMAOs no selectivos. En consecuencia, al igual que con otros IMAOs, se encuentra contraindicado el tratamiento concomitante de rasagilina y aminas simpaticomiméticas incluyendo anfetaminas, antigripales y agentes antiobesidad que contengan vasoconstrictores (ej. pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, y efedrina). (Véase CONTRAINDICACIONES)

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475



IMAOs: el tratamiento concomitante de rasagilina y otros IMAOs se encuentra contraindicado debido al incremento del riesgo de inhibición no selectiva de la MAO que puede conducir a crisis hipertensiva. (Véase CONTRAINDICACIONES)

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos: véase ADVERTENCIAS.

Levodopa: la administración de levodopa en pacientes tratados con rasagilina produjo un modesto incremento en los niveles plasmáticos de rasagilina. No se requiere un ajuste de la dosis de rasagilina durante el tratamiento concomitante con levodopa (Véase PRECAUCIONES - Disquinesia).

Drogas metabolizadas por el CYP450: estudios in vitro demuestran que la rasagilina no inhibe las isoenzimas del CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP4A). En consecuencia, no son de esperar interacciones clínicamente significativas durante la administración concomitante de rasagilina y drogas metabolizadas por estas enzimas.

Teofilina: la coadministración de rasagilina (1 mg/día) y teofilina (dosis de hasta 500 mg dos veces al día), un sustrato de CYP1A2, no afectó la farmacocinética de ninguna de las dos drogas.

Ciprofloxacina: la administración concomitante de ciprofloxacina (500 mg dos veces al día), un inhibidor del CYP1A2, y rasagilina (2 mg / día) disminuyó el ABC de rasagilina en un 83 % pero no modificó su vida media (Véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION Y PRECAUCIONES).

REACCIONES ADVERSAS:

- Pacientes tratados con rasagilina como monoterapia:

En estudios clínicos controlados contra placebo en pacientes con EP inicial, las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento afectaron al 5 % de los pacientes tratados con rasagilina y al 2 % de los pacientes que recibieron placebo. La única reacción adversa asociada con la discontinuación del tratamiento observada en más de un paciente fue alucinaciones.

Las reacciones adversas comúnmente observadas, reportadas con una incidencia ≥ 3 % y al menos 1,5 veces superior a la de placebo, fueron: síndrome gripal, artralgia, depresión y dispepsia.

Con frecuencia ≥ 2 % y superior a placebo se han informado: cefalea, dispepsia, depresión, conjuntivitis, fiebre, gastroenteritis, artritis, equimosis, malestar, dolor de cuello, parestesia, vértigo, artralgia, caída, rinitis.

- Pacientes tratados con rasagilina como tratamiento adyuvante a levodopa:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

8 3 7 3



BALIARDA S.A.

En un estudio clínico, doble ciego, placebo controlado, en pacientes tratados con rasagilina como tratamiento adyuvante a levodopa, aproximadamente un 9 % de los pacientes tratados con 0,5 mg/día de rasagilina, un 7 % de los pacientes tratados con 1 mg/día de rasagilina y un 6 % de los pacientes que recibieron placebo discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación fueron: diarrea, pérdida de peso, alucinaciones y rash.

Las reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados reportadas con una incidencia ≥ 3 % y superior a la de placebo fueron: disquinesia, injuria accidental, pérdida de peso, hipotensión postural, vómitos, anorexia, artralgia, dolor abdominal, náuseas, constipación, sequedad bucal, rash, tenosinovitis, sueños anormales, caída.

Con frecuencia ≥ 2 % y superior a placebo se han descrito: cefalea, caída, constipación, diarrea, dispepsia, parestesia, trastornos del sueño, alucinaciones, ataxia, disnea, infección, dolor de cuello, sudoración, tenosinovitis, distonía, gingivitis, hemorragia, hernia, miastenia, disquinesia, náuseas, lesiones accidentales, artralgia, vómitos, rash, somnolencia, dolor abdominal, anorexia, equimosis.

Se ha encontrado dependencia con la dosis para varias de dichas reacciones adversas, incluyendo pérdida de peso, hipotensión postural y sequedad bucal.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En estudios clínicos no se reportaron casos de sobredosis. En un estudio con dosis escalonadas en pacientes bajo tratamiento crónico con levodopa tratados con 10 mg/día de rasagilina, se comunicaron efectos adversos cardiovasculares incluyendo hipertensión arterial e hipotensión postural, que desaparecieron al interrumpir el tratamiento. Son de esperar síntomas que guarden cierta similitud con los observados con inhibidores de la MAO no-selectivos.

Tratamiento: se recomienda tratamiento sintomático y de soporte. Se deberá asegurar una adecuada oxigenación y ventilación, y mantener un adecuado balance electrolítico y de fluidos. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de la temperatura corporal pudiendo requerirse un manejo intensivo de la hiperpirexia. No existe antídoto específico de la rasagilina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

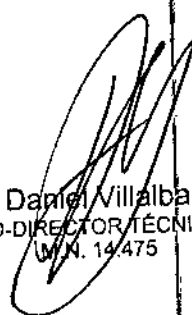
PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos ranurados.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado



Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

8 3 7



BALIARDA S.A.

Conservación: Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54704

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Ultima revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475