

Ragipar

Rasagilina 1 mg



Baliaarda

Expendio bajo receta
Industria Argentina
Comprimidos ranurados

FORMULA:

Cada comprimido ranurado contiene: Rasagilina (como mesilato) 1 mg.

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiparkinsoniano. (Cód. ATC: N04BD02).

INDICACIONES:

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

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 puntuacionesn de la subescala Actividades de la Vida Diaria (ADL) durante el estado “OFF” y de la UPDRS motora durante el estado “ON”.

FARMACOCINETICA:

Absorción: luego de la administración oral, la rasagilina se absorbe rápidamente. La C_{máx} 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_{máx} pero disminuye la C_{máx} 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 ¹⁴C-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_{máx} y del 38% en el ABC, en comparación con voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, el ABC y la C_{máx} 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.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

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.

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 monoaminooxidasa (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.

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.

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 centro del 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, 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 POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

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. **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 ma-

igna, 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)

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, antidepressivos 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 CYP450: estudios *in vitro* demuestran que la rasagilina no inhibe las isoenzimas de 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 POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN 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 discontinua-

ción 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 $\geq 3\%$ y al menos 1,5 veces superior a la de placebo, fueron: síndrome gripal, artralgia, depresión y dispepsia. Con frecuencia $\geq 2\%$ 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:*

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 $\geq 3\%$ 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 $\geq 2\%$ 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.

SOBREDOSIFICACION:

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 exis-

te antídoto específico de la rasagilina. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital Posadas

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

(011) 4962-2247 / 6666

PRESENTACION:

Envases con 30 comprimidos ranurados.



Comprimidos redondos, color blanco, ranurados, codificados en una cara con "R" y "PAR" y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.704

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Julio de 2016



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000040