

I. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

NOMBRE	RASANDAR® 1 mg TABLETAS
PRINCIPIO ACTIVO	Rasagilina 1 mg
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2019M-0019274
EXPEDIENTE	20132724

CÓDIGO CUM		PRESENTACIÓN COMERCIAL
20132724	01	Caja por 30 tabletas en blister PA/AL/PVC/AL por 10 tabletas cada uno
20132724	02	Caja por 60 tabletas en blister PA/AL/PVC/AL por 10 tabletas cada uno
20132724	03	Caja por 90 tabletas en blister PA/AL/PVC/AL por 10 tabletas cada uno
20132724	04	Muestra medica caja por 10 tabletas en blister PA/AL/PVC/AL por 10 tabletas

CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa
VIDA ÚTIL	Dieciocho (18) meses a partir de la fecha de fabricación.
ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C en su envase y empaque original.

II. INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

FABRICANTE	ATLANTIC PHARMA- PRODUÇÕES FARMACÊUTICAS S.A.
DIRECCIÓN	Rua da Tapada Grande, No.2, Abrunheira, Sintra, 2710-089, Portugal
TELÉFONO/ WEB	http://www.tecnimede.com
TITULAR DEL REGISTRO	Altadis Farmacéutica S.A.S
IMPORTADOR	Altadis Farmacéutica S.A.S

III. COMPOSICIÓN

Cada tableta contiene rasagilina tartrato (1,44 mg) equivalente a rasagilina 1mg.

IV. CLASIFICACIÓN ATC DEL PRODUCTO

ATC	SUSTANCIA QUÍMICA	SISTEMA ORGÁNICO	GRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO QUÍMICO
N04BD02	Rasagilina	Sistema nervioso	Antiparkinsonianos	Agentes dopaminérgicos	Inhibidores de la monoaminoxidasa B.

V. RESUMEN FARMACOLÓGICO

FORMA FARMACÉUTICA Tableta con o sin recubrir. que no modifiquen liberación fármaco

VÍA ADMINISTRACIÓN Oral

INDICACIONES Tratamiento de la enfermedad idiopática de parkinson (pd) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

CONTRAINDICACIONES Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoaminoxidasa (mao) o peptidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de la rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la mao o peptidina. Pacientes con insuficiencia hepática grave. Advertencias: el empleo concomitante con fluoxetina o fluvoxamina: deben transcurrir al menos 5 semanas entre la interrupción de la administración de la fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina. No se recomienda el empleo concomitante con dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina. Debe tenerse especial precaución al iniciar tratamiento con rasagilina en pacientes

con insuficiencia hepática leve. Su uso debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los casos de progresión de la insuficiencia hepática de leve a moderada debe interrumpirse el tratamiento. No se recomienda en niños ni adolescentes menores de 18 años puesto que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Debe evitarse el empleo concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina. Deben transcurrir al menos cinco semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina. En pacientes tratados con agonistas de la dopamina o con tratamientos dopaminérgicos se pueden producir trastornos del control de los impulsos (TCI). Se han recibido también comunicaciones similares de TCI con rasagilina después de la comercialización. Se debe controlar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. 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, ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo y gastos o compras compulsivos.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Como la rasagilina potencia los efectos de la levodopa, los efectos adversos de la levodopa pueden verse incrementados y se puede exacerbar una discinesia preexistente. La reducción de la dosis de levodopa puede mejorar este efecto adverso.

Se han notificado efectos hipotensores cuando se toma rasagilina de forma concomitante con levodopa. Los pacientes con enfermedad de Parkinson son especialmente vulnerables a los efectos adversos de la hipotensión debido a los problemas de marcha existentes.

No se recomienda el empleo concomitante de rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina.

Durante el programa de desarrollo clínico, la aparición de casos de melanoma dio lugar a la consideración de una posible asociación con rasagilina. Los datos recogidos indican que la enfermedad de Parkinson, y no un fármaco en particular, está asociada con un riesgo elevado de cáncer de piel (no exclusivamente melanoma). Cualquier lesión cutánea sospechosa debería ser evaluada por un especialista. Debe tenerse una precaución especial al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. El uso de

rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse.

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

Pacientes de edad avanzada: no es necesario cambiar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica: Rasagilina no está recomendado para el uso en niños y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

POSOLOGÍA

Pacientes con insuficiencia hepática: El uso de rasagilina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Hay que tener una precaución especial al iniciar un tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse.

Pacientes con insuficiencia renal: no es necesario cambiar la dosis en la insuficiencia renal.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Existen un número de interacciones conocidas entre inhibidores no selectivos de la MAO y otros medicamentos. No debe administrarse rasagilina junto con otros inhibidores de la MAO, (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) ya que puede suponer un riesgo de inhibición de la MAO no-selectiva que puede provocar crisis de hipertensión. Se han comunicado reacciones adversas graves con el empleo concomitante de petidina e inhibidores de la MAO, incluyendo cualquier inhibidor de la MAO-B selectivo. Está contraindicada la administración concomitante de rasagilina y petidina.

Con los inhibidores de la MAO, se han comunicado interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de medicaciones simpaticomiméticas. Por tanto, en vista de la actividad inhibidora MAO de la rasagilina, no se recomienda la administración concomitante de rasagilina y simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina. Existen informes de interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de dextrometorfano e inhibidores de la MAO no selectivos. Por ello, y teniendo en cuenta la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, se desaconseja la administración concomitante de rasagilina y dextrometorfano.

Debería evitarse el uso concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina. Para el uso concomitante de rasagilina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)/inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) en ensayos clínicos. Se han comunicado reacciones adversas graves con el uso concomitante de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la MAO. Por ello, dada la actividad inhibitoria de la MAO de la rasagilina, debe tenerse precaución al administrar antidepresivos.

En pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento crónico con levodopa como terapia coadyuvante, no se observó ningún efecto clínicamente significativo del tratamiento con levodopa sobre el aclaramiento de rasagilina. Estudios del metabolismo in vitro indicaron que la isoenzima del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) es la principal enzima responsable del metabolismo de la rasagilina. La administración conjunta de rasagilina y ciprofloxacino (un inhibidor de la CYP1A2) elevó la AUC de rasagilina a un 83 %. La administración conjunta de rasagilina y teofilina (un sustrato de la CYP1A2) no afectó a la farmacocinética de ninguno de los productos. Por tanto, los potentes inhibidores de la CYP1A2 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de rasagilina, por lo que deben administrarse con precaución.

Existe el riesgo que los niveles plasmáticos de rasagilina en pacientes fumadores puedan estar disminuidos, 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 Cmax promedio 5,9-8,5 ng/ml en pacientes con enfermedad de Parkinson después de dosis múltiples de 1 mg de rasagilina), no inhibió las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP4A. Estos resultados indican que no es probable que concentraciones terapéuticas de rasagilina provoquen interacciones clínicamente significativas con sustratos de estas enzimas. La administración concomitante de rasagilina y entacapona aumentó el aclaramiento oral de rasagilina en un 28 %.

Interacción tiramina/rasagilina: los resultados de cinco estudios de restricción de tiramina (en voluntarios y pacientes con EP) junto con los resultados de la monitorización domiciliaria de la presión arterial postprandial (de 464 pacientes tratados con 0,5 o 1 mg/día de rasagilina o placebo como terapia coadyuvante a levodopa durante seis meses sin restricciones de tiramina) y el hecho de que no se comunicara una interacción tiramina/rasagilina en estudios clínicos realizados sin restricciones de tiramina, indican que el uso de rasagilina es seguro sin restricciones de tiramina en la dieta.

**USO EN FERTILIDAD,
EMBARAZO Y
LACTANCIA**

Embarazo: No existen datos clínicos sobre la exposición a rasagilina durante el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos directa o indirectamente nocivos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo postnatal. Deben extremarse las precauciones al prescribir rasagilina a mujeres embarazadas.

Lactancia: Los datos experimentales indican que rasagilina inhibe la secreción de prolactina y que, por tanto, puede inhibir la lactancia. Se desconoce si rasagilina se excreta por la leche materna. Deben extremarse las precauciones cuando se administre rasagilina a mujeres lactantes.

**EFFECTOS SOBRE LA
CAPACIDAD DE
CONDUCIR O
MANIPULAR MAQUINAS**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben tener precaución con el manejo de máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que rasagilina no les afecta negativamente.

**EFFECTOS SECUNDARIOS
Y REACCIONES
ADVERSAS**

Hipotensión ortostática: En los estudios enmascarados controlados con placebo, se notificó un caso de hipotensión ortostática grave en un sujeto (0,3 %) en el grupo de rasagilina (estudios coadyuvantes) y ninguno en el grupo de placebo. Los datos obtenidos a partir de los ensayos clínicos sugieren además que la hipotensión ortostática se produce con más frecuencia en los dos primeros meses de tratamiento con rasagilina y tiende a disminuir con el paso del tiempo.

Hipertensión: Rasagilina inhibe selectivamente la MAO-B y no se asocia a un aumento de la sensibilidad a la tiramina con la dosis indicada (1 mg/día). En los estudios enmascarados controlados con placebo (en monoterapia y terapia coadyuvante), no se notificaron casos de hipertensión grave en los sujetos del grupo de rasagilina. En el periodo de poscomercialización se han notificado casos de elevación de la presión sanguínea, incluidos casos graves de crisis hipertensivas asociados con ingestión de cantidades desconocidas de alimentos ricos en tiramina, en pacientes que tomaban rasagilina. En el periodo de poscomercialización hubo un caso de elevación de la presión sanguínea en un paciente que usaba el vasoconstrictor oftálmico hidrócloruro de tetrahidrozolina mientras tomaba rasagilina.

Trastornos del control de los impulsos: Se notificó un caso de hipersexualidad en un estudio controlado con placebo en monoterapia. Se notificaron las siguientes reacciones adversas durante la exposición poscomercialización con una frecuencia no conocida: compulsiones, compra compulsiva, dermatilomanía, síndrome de desregulación dopaminérgica, trastorno del control de

los impulsos, comportamiento impulsivo, cleptomanía, robo, pensamientos obsesivos, trastorno obsesivo-compulsivo, estereotipias, ludomanía, ludomanía patológica, aumento de la libido, hipersexualidad, trastorno psicosexual y conducta sexual inapropiada. La mitad de los casos de TCI notificados se consideraron graves. Solamente algunos casos aislados de los casos notificados no se habían resuelto en el momento de su notificación.

Somnolencia diurna excesiva (SDE) y episodios de sueño repentino:

En pacientes tratados con agonistas de la dopamina o con otros tratamientos dopaminérgicos se puede producir somnolencia diurna excesiva (hipersomnía, letargo, sedación, ataques de sueño, somnolencia, y/o sueño repentino). Se ha notificado también un patrón similar de somnolencia diurna excesiva con rasagilina después de la comercialización. Se han notificado casos de pacientes tratados con rasagilina y otros medicamentos dopaminérgicos que se quedaban dormidos mientras realizaban actividades de la vida diaria. Si bien muchos de estos pacientes notificaron somnolencia durante el tratamiento con rasagilina y otros medicamentos dopaminérgicos, algunos mencionaron que no presentaban síntomas de alerta como, por ejemplo, somnolencia excesiva, y creían que estaban alerta justo antes de que se produjera el acontecimiento. Algunos de estos acontecimientos se han notificado más de un año después de iniciar el tratamiento.

Alucinaciones: La enfermedad de Parkinson se asocia a síntomas de alucinaciones y confusión. En la experiencia poscomercialización, se han observado también estos síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con rasagilina.

Síndrome serotoninérgico: Los ensayos clínicos de rasagilina no permitieron el uso concomitante de fluoxetina o fluvoxamina con rasagilina; sin embargo, sí se permitieron los siguientes antidepresivos y dosis: amitriptilina ≤ 50 mg/día, trazodona ≤ 100 mg/día, citalopram ≤ 20 mg/día, sertralina ≤ 100 mg/día y paroxetina ≤ 30 mg/día. En el periodo de poscomercialización, se notificaron casos de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal asociado con agitación, confusión, rigidez, pirexia y mioclono en pacientes tratados con antidepresivos, meperidina, tramadol, metadona o propoxifeno junto con rasagilina.

Melanoma maligno: La incidencia de melanoma cutáneo en los estudios clínicos controlados con placebo fue de 2/380 (0,5 %) en el grupo de rasagilina 1 mg en terapia coadyuvante con levodopa frente a 1/388 (0,3 %) en el grupo de placebo. Se notificaron otros casos de melanoma maligno durante el periodo de poscomercialización. Estos casos se consideraron graves en todos los informes.

SOBREDOSIS

Los síntomas notificados después de una sobredosis de rasagilina en dosis de 3 mg a 100 mg incluyeron: disforia, hipomanía, crisis hipertensiva y síndrome serotoninérgico. La sobredosis puede asociarse a una inhibición significativa de la MAO-A y la MAO-B. En un estudio de dosis única en voluntarios sanos recibieron 20 mg/día de rasagilina y en un estudio de 10 días en voluntarios sanos recibieron 10 mg/día de rasagilina. Las reacciones adversas fueron leves o moderadas y no estuvieron relacionadas con el tratamiento de rasagilina. En un estudio con dosis escalonadas en pacientes en terapia crónica con levodopa tratados con 10 mg/día de rasagilina, se comunicaron reacciones adversas cardiovasculares (incluida hipertensión e hipotensión postural), que desaparecieron al interrumpir el tratamiento. Estos síntomas tienen cierta similitud con los observados en inhibidores de la MAO no-selectivos.

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

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción: Rasagilina se absorbe con rapidez y alcanza la concentración plasmática máxima (C_{máx}) a las 0,5 horas aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta de una dosis única de rasagilina es alrededor del 36 %. Los alimentos no afectan al T_{máx} de rasagilina, aunque cuando se toma el medicamento con una comida rica en grasas la C_{máx} y la exposición (AUC) disminuyen alrededor del 60 y el 20 %, respectivamente. Puesto que la AUC no se afecta sustancialmente, se puede administrar rasagilina tanto durante las comidas como fuera de ellas

Distribución: El volumen medio de distribución después de una dosis única intravenosa de rasagilina es de 243 l. La unión a proteínas plasmáticas después de una dosis oral única de rasagilina marcada con ¹⁴C, se aproxima al 60 - 70 %.

Metabolismo o Biotransformación: La rasagilina experimenta una biotransformación casi completa en el hígado antes de la excreción.

La rasagilina se metaboliza principalmente por dos vías: N-dealquilación y/o hidroxilación con formación de 1-aminoindano, 3-hidroxi-N-propargil-1-aminoindano y 3-hidroxi-1-aminoindano. Experimentos in vitro indican que las dos vías metabólicas de rasagilina dependen del sistema del citocromo P450, siendo la CYP1A2 la principal isoenzima implicada en el metabolismo de rasagilina. También se observó que la conjugación de rasagilina y de sus metabolitos es una de las principales vías de eliminación formadora de glucurónidos..

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

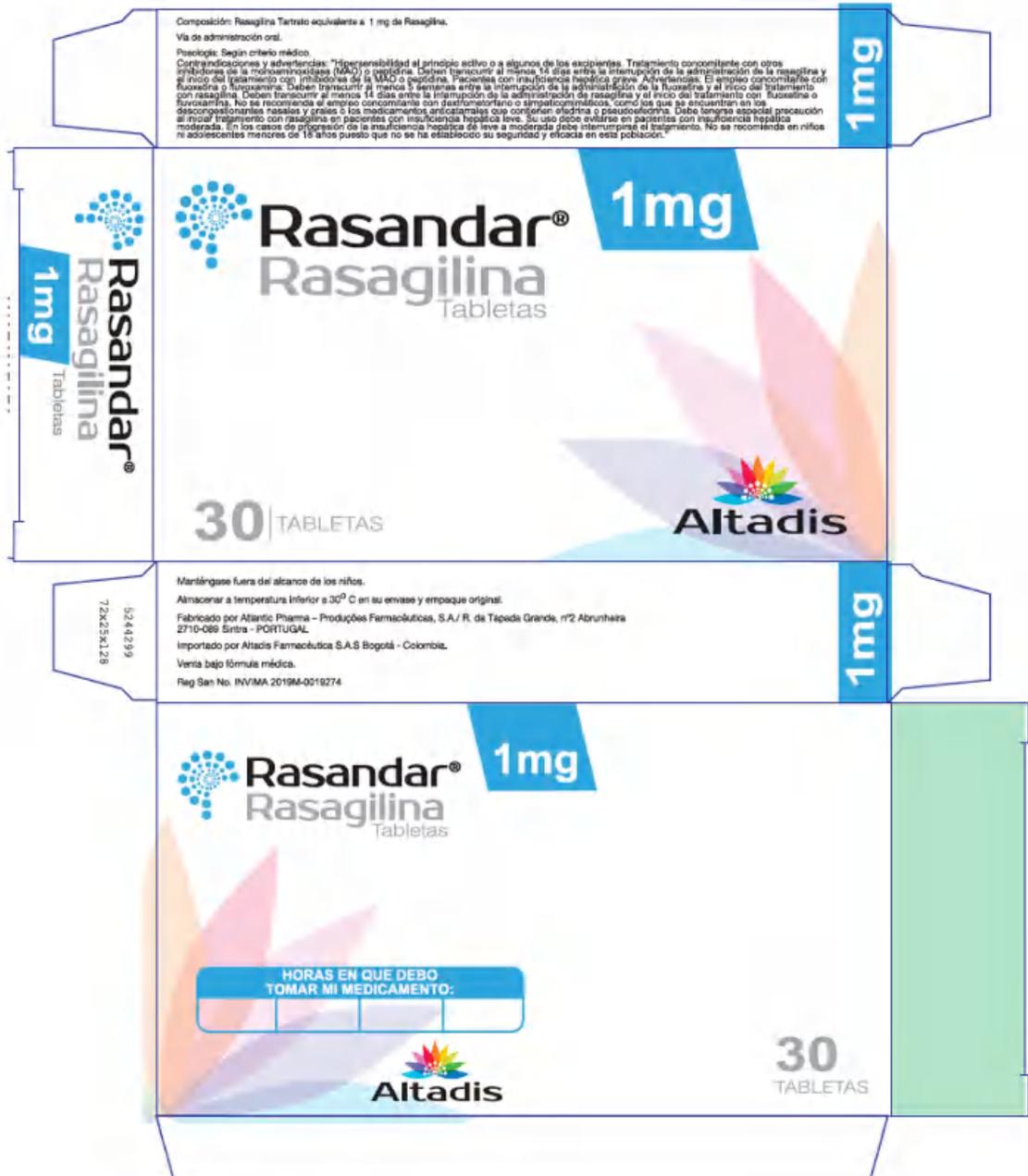
TOXICIDAD

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y toxicidad para la reproducción. Rasagilina no es potencialmente genotóxico in vivo y en varios sistemas in vitro usando bacterias o hepatocitos. En presencia de activación de metabolito, rasagilina produjo un aumento de aberraciones cromosómicas a concentraciones con excesiva citotoxicidad, que son inalcanzables en condiciones clínicas de uso. Rasagilina no fue carcinogénico en ratas en exposición sistémica, 84-339 veces la exposición plasmática esperada en humanos a 1 mg/día. En ratones, las incidencias aumentadas de adenoma combinado bronquiolar/alveolar y /o carcinoma se observaron a exposiciones sistémicas, 144-213 veces la exposición plasmática esperada en humanos a 1 mg/día.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

ANEXO FOTO PRESENTACIÓN MEDICAMENTO



El fabricante actualizó esta información por última vez el 11 de Agosto de 2020.

El fabricante proporciona de buena fe la información contenida en este documento, considerándola correcta y proveniente de fuentes confiables. No corresponde a una hoja de especificaciones y ninguno sus datos deben ser interpretado como una especificación. El fabricante no puede tomar la responsabilidad de su uso, mal uso, o la precisión de la misma; es responsabilidad del usuario determinar la idoneidad de cualquier material para un propósito específico y de adoptar las precauciones de seguridad que sean necesarias. Por estas razones, el fabricante no asume ninguna responsabilidad y descarta cualquier responsabilidad por pérdida, daño o gasto que surja o esté relacionado de alguna manera con la manipulación, almacenamiento, utilización o eliminación de este producto. Si el producto es usado como un componente de otro producto, esta información de Seguridad no puede ser aplicable. Este documento está destinado sólo como una guía para el manejo apropiado precautorio del producto por una persona adecuadamente capacitada en el uso del mismo. Los individuos que reciban la información deben ejercer su juicio independiente en la determinación de su idoneidad para un propósito particular.

Bibliografía

INVIMA. (s. f.). INVIMA - consulta Registros sanitarios. INVIMA (Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos). Recuperado 11 de agosto de 2020, de <https://www.invima.gov.co/>

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (s. f.). CIMA. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA). Recuperado 11 de agosto de 2020, de <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>