

AZILECT[®]
(mesilato de rasagilina)

Teva Farmacêutica Ltda.
Comprimido
1 mg



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

AZILECT®
mesilato de rasagilina
1 mg

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 1 mg.

AZILECT® (mesilato de rasagilina) é apresentado em embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de AZILECT® (mesilato de rasagilina) contém:

mesilato de rasagilina.....1,56 mg*

* equivalente a 1,0 mg de rasagilina.

Excipientes: manitol, dióxido de silício, amido, amido pré-gelatinizado, ácido esteárico, talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

AZILECT® (mesilato de rasagilina) é indicado para o tratamento da Doença de Parkinson idiopática, como monoterapia ou como terapia adjuvante (associado à levodopa) em pacientes com flutuações de fim de dose.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de AZILECT® (mesilato de rasagilina) foi estabelecida em três estudos clínicos: como monoterapia no estudo I e como terapia adjuvante com levodopa nos estudos II e III.

Monoterapia

No estudo I, 404 pacientes foram aleatoriamente designados para receber placebo (138 pacientes), rasagilina 1 mg/dia (134 pacientes) ou rasagilina 2 mg/dia (132 pacientes) e foram tratados por 26 semanas; não foi utilizado comparador ativo.

Neste estudo, a medida de eficácia primária foi a alteração no total de pontos, em relação à avaliação inicial, da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS, partes I-III). A diferença entre a alteração média a partir da avaliação inicial até a semana 26 / término do estudo (LOCF, *Last Observation Carried Forward*) foi estatisticamente significativa (UPDRS, partes I-III: para rasagilina 1 mg comparada com placebo -4,2; 95% IC [-5,7; -2,7]; p<0,0001; para rasagilina 2 mg comparada com placebo -3,6; 95% IC [-5,0; -2,1]; p<0,0001; UPDRS Motor, parte II: para rasagilina 1 mg comparada com placebo -2,7%; 95% IC [-3,87; -1,55]; p<0,0001; para rasagilina 2 mg comparada com placebo -1,68%; 95% IC [-2,85; -0,51]; p=0,0050). O efeito foi evidente, embora sua magnitude seja modesta nesta população de pacientes com doença leve. Houve efeito significativo e benéfico na qualidade de vida (avaliado pela escala PD-QUALIF).

Terapia adjuvante

No estudo II, pacientes foram aleatoriamente designados para receber placebo (229 pacientes), rasagilina 1 mg/dia (231 pacientes) ou o inibidor da COMT (catecol-O-metil transferase), entacapona 200 mg associado à levodopa / inibidor da descarboxilase (227 pacientes) e foram tratados por 18 semanas.

No estudo III, pacientes foram aleatoriamente designados para receber placebo (159 pacientes), rasagilina 0,5 mg/dia (164 pacientes) ou rasagilina 1 mg/dia (149 pacientes) e foram tratados por 26 semanas.

Em ambos os estudos a medida de eficácia primária foi a alteração em relação à avaliação inicial do período de tratamento no número de horas médio despendidos no estado “off” durante o dia (determinado por diários domiciliares de 24 horas completados por 3 dias antes de cada visita de avaliação).

No estudo II, a diferença média no número de horas no estado “off” comparada com placebo foi de -0,78h; 95% IC [-1,18; -0,39], p=0,0001. A diminuição total média diária do tempo “off” foi similar no grupo entacapona (-0,80h; 95% IC [-1,20; -0,41], p<0,0001) à observada no grupo da rasagilina 1 mg. No estudo III, a diferença média comparada ao placebo foi de -0,94h; 95% IC [-1,36; -0,51], p<0,0001. Houve também uma melhora estatisticamente significativa comparada ao placebo com o grupo de 0,5 mg de rasagilina, ainda que a magnitude da melhora tenha sido menor. A consistência destes resultados para o parâmetro primário de eficácia foi confirmada em uma bateria de modelos estatísticos adicionais e demonstrada em três coortes (ITT, por protocolo e indivíduos que completaram).



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Parâmetros secundários de eficácia incluíram avaliações globais de melhora pelo examinador, pontuação na subescala ADL (atividades da vida diária) da UPDRS quando no período “off” e na sua subescala motora quando no período “on”. A rasagilina produziu um benefício estatisticamente significativo em comparação ao placebo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Anti-Parkinsonianos, Inibidores da Monoamino oxidase B.

Código ATC: N04BD03

Farmacodinâmica

A rasagilina mostrou ser um potente inibidor seletivo da MAO-B (monoamino oxidase B), e acredita-se que sua atividade antiparkinsoniana está parcialmente relacionada a essa atividade inibitória, que pode causar um aumento dos níveis de dopamina extracelular no estriado. A elevação do nível de dopamina e o subsequente aumento na atividade dopaminérgica provavelmente mediam os efeitos benéficos da rasagilina observados nos modelos de disfunção motora dopaminérgica.

O 1-aminoindano, um dos principais metabólitos da rasagilina, não é inibidor da MAO-B.

Farmacocinética

Absorção

A rasagilina é rapidamente absorvida, atingindo o pico de concentração plasmática ($C_{\max}$) em aproximadamente 0,5 horas. A biodisponibilidade absoluta de uma dose única de rasagilina é de aproximadamente 36%.

A presença de alimento não afeta o $T_{\max}$ da rasagilina, entretanto o $C_{\max}$ e a AUC são diminuídas em aproximadamente 60% e 20%, respectivamente, quando o medicamento é administrado com uma alimentação gordurosa.

Como a AUC não é significativamente afetada, a rasagilina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume médio de distribuição após dose única intravenosa de rasagilina é de 243 litros. Após a administração por via oral o volume de distribuição de rasagilina é de 87 litros. A ligação à proteínas plasmáticas após a administração de dose única oral de rasagilina- C^{14} é de aproximadamente 60% a 70%.

Metabolismo

A rasagilina sofre quase completa biotransformação no fígado antes da excreção. A metabolização da rasagilina ocorre por duas vias principais: N-dealquilação e/ou hidroxilação para formação de 1-aminoindano, 3-hidroxi-N-propargil-1-aminoindano e 3-hidroxi-1-aminoindano. Testes *in vitro* indicam que ambas as vias de metabolismo da rasagilina são dependentes do citocromo P450, sendo a CYP 1A2 a principal isoenzima envolvida no metabolismo da rasagilina. A conjugação da rasagilina e de seus metabólitos também é considerada como importante via de eliminação para as glucuronidas produzidas.

Excreção

Após a administração oral de rasagilina- C^{14} , a eliminação ocorre primariamente por via urinária (62,6%) e secundariamente pelas fezes (21,8%), com recuperação total da dose de 84,4% após um período de 38 dias. Menos de 1% da rasagilina é excretada inalterada na urina.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética da rasagilina é linear nas doses no intervalo de 0,5 a 2 mg. Sua meia-vida terminal é de 0,6 a 2 horas.

Pacientes com insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática leve, a AUC e a $C_{\max}$ aumentaram em 80% e 38% respectivamente. Em pacientes com insuficiência hepática moderada, a AUC e a $C_{\max}$ aumentaram em 568% e 83% respectivamente (vide Seção 5. Advertências e Precauções).

Pacientes com insuficiência renal

As características farmacocinéticas em pacientes com insuficiência renal leve (CL_{cr} 50-80 ml/min) e moderada (CL_{cr} 30-49 ml/min) foram semelhantes à de pacientes saudáveis.

Dados de Segurança Pré-clínicos

Dados pré-clínicos não revelaram riscos para humanos em estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade crônica e toxicidade reprodutiva.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

A rasagilina não apresenta potencial genotóxico *in vivo* e em vários sistemas *in vitro* utilizando bactérias ou hepatócitos. Na presença de ativação metabólica, a rasagilina induziu um aumento das aberrações cromossômicas em concentrações muito elevadas, que são inatingíveis nas condições clínicas de uso.

A rasagilina não foi carcinogênica em ratos em exposição sistêmica, de 84 a 339 vezes a exposição plasmática esperada em humanos com 1 mg/dia. Em camundongos, o aumento de incidência de adenoma e/ou carcinoma bronquiolo-alveolar e/ou carcinoma foi observado em exposições sistêmicas, de 144 a 213 vezes a exposição plasmática esperada em humanos com 1 mg/dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

AZILECT® (mesilato de rasagilina) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao mesilato de rasagilina ou a qualquer componente da formulação.

É contraindicado o uso concomitante de AZILECT® com outros inibidores da MAO (incluindo medicamentos e produtos naturais) ou com petidina (vide Seção 5. Advertências e Precauções). Um intervalo mínimo de 14 dias entre a descontinuação do tratamento com AZILECT® e o início do tratamento com inibidores da MAO ou petidina é necessário.

AZILECT® é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática grave.

AZILECT® é contraindicado para uso concomitante com analgésicos narcóticos (tais como meperidina, propoxifeno, metadona). O início do tratamento com esses analgésicos deve dar-se ao menos 14 dias após a descontinuação do tratamento com AZILECT®.

AZILECT® é contraindicado para uso concomitante com ciclobenzaprina e *Hypericum perforatum*.

Os pacientes em tratamento com AZILECT® não devem submeter-se à cirurgia que demande anestesia geral. A administração de AZILECT® deve cessar 14 dias antes da cirurgia.

AZILECT® é contraindicado em pacientes com feocromocitoma.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso concomitante de AZILECT® (mesilato de rasagilina) com fluoxetina ou fluvoxamina deve ser evitado. O intervalo entre a descontinuação do tratamento com AZILECT® e o início do tratamento com fluoxetina ou fluvoxamina deve ser de, no mínimo, 14 dias. O intervalo entre a descontinuação do tratamento com fluoxetina e o início do tratamento com AZILECT® deve ser de, no mínimo, 5 semanas.

Transtorno do controle dos impulsos (ICDs) pode ocorrer em pacientes tratados com agonistas dopaminérgicos e/ou tratamentos dopaminérgicos. No período pós-comercialização foram relatados casos de ICDs. Os pacientes devem ser regularmente monitorados para o desenvolvimento de transtorno do controle dos impulsos. Os pacientes e seus cuidadores devem ser alertados em relação aos sintomas comportamentais do transtorno do controle dos impulsos que podem ser observados em pacientes tratados com rasagilina, incluindo casos de compulsão, pensamentos obsessivos, jogo patológico, libido aumentada, hipersexualidade, comportamento impulsivo e compra ou gasto compulsivo.

Como a rasagilina potencializa os efeitos da levodopa, os eventos adversos da levodopa podem ser aumentados e a discinesia pré-existente exacerbada. A redução da dose de levodopa pode melhorar esta reação adversa.

Foram relatados efeitos hipotensivos quando a rasagilina é administrada concomitantemente com a levodopa. Pacientes com Doença de Parkinson são particularmente vulneráveis aos eventos adversos de hipotensão, devido aos problemas de marcha relacionados à doença.

O uso concomitante de AZILECT® com dextrometorfano ou simpatomiméticos, como os presentes em medicamentos descongestionantes nasais e orais ou medicamentos para tratamento sintomático da gripe, não é recomendado (vide Seção 6. Interações Medicamentosas).

Durante o programa de desenvolvimento clínico, a ocorrência de casos de melanoma sugeriu a consideração de possível associação com a rasagilina. Os dados coletados sugerem que a Doença de Parkinson, e não algum medicamento em particular, esteja associada a risco aumentado de câncer de pele (não exclusivamente melanoma). Por este motivo, recomenda-se avaliação dermatológica periódica de pacientes com histórico pessoal ou familiar de melanoma, e qualquer lesão de pele suspeita deve ser avaliada por um especialista (dermatologista).



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

O médico deverá orientar o paciente para que se tenha cautela na ingestão de alimentos ricos em tiramina e medicamentos que contenham amina.

Pacientes com insuficiência hepática

Deve-se ter cautela ao iniciar o tratamento com AZILECT® em pacientes com insuficiência hepática leve. No caso de progressão da insuficiência hepática, o tratamento com AZILECT® deve ser interrompido. O uso de AZILECT® por pacientes com insuficiência hepática moderada deve ser evitado.

Gravidez e lactação

Categoria C de risco na gravidez. Não existem dados clínicos disponíveis de exposição durante a gravidez. Entretanto, estudos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos na gravidez, desenvolvimento fetal/embrionário, parto ou desenvolvimento pós-natal. Deve-se ter cautela ao prescrever AZILECT® para mulheres grávidas.

Dados experimentais indicam que a rasagilina inibe a secreção de prolactina, podendo inibir a lactação. Não se sabe se a rasagilina é excretada no leite materno, portanto deve-se ter cautela ao prescrever o medicamento para lactantes.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de rasagilina na habilidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser advertidos sobre a operação de máquinas, incluindo veículos motorizados, até que tenham certeza de que o AZILECT® não afeta a sua capacidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Existem interações conhecidas entre inibidores da MAO não seletivos e outros medicamentos.

- **Inibidores da MAO:** AZILECT® (mesilato de rasagilina) não deve ser administrado com outros inibidores da MAO (incluindo medicamentos e produtos naturais, tal como a Erva de São João), devido ao risco de inibição não seletiva da MAO que pode acarretar crise hipertensiva.

- **Petidina:** Foram relatados eventos adversos graves no uso concomitante de petidina e inibidores da MAO, incluindo inibidores seletivos da MAO-B. A administração concomitante da rasagilina e petidina é contraindicada.

O início do tratamento com inibidores da MAO ou petidina pode ser iniciado com intervalo mínimo de 14 dias após a descontinuação do tratamento com AZILECT®.

- **Simpatomiméticos:** Foram relatados eventos adversos no uso concomitante de inibidores da MAO e medicamentos simpatomiméticos. Portanto, considerando a atividade inibitória da MAO da rasagilina, a administração concomitante de AZILECT® com simpatomiméticos, tais como os presentes em descongestionantes nasais e orais ou medicamentos para tratamento sintomático da gripe, contendo efedrina ou pseudoefedrina, não é recomendado.

No período pós-comercialização, foi relatado um caso de hipertensão arterial em paciente utilizando colírio vasoconstritor contendo cloridrato de tetrahidrozolina concomitante ao tratamento com rasagilina.

- **Dextrometorfano:** Foram relatados eventos adversos no uso concomitante de dextrometorfano e inibidores não seletivos da MAO. Portanto, considerando a atividade inibitória da MAO da rasagilina, o uso concomitante da rasagilina com dextrometorfano não é recomendado.

- **Fluoxetina e Fluvoxamina:** O uso concomitante de rasagilina e fluoxetina não foi permitido em estudos clínicos devido à meia-vida farmacodinâmica da rasagilina e a longa meia-vida farmacocinética da fluoxetina e de seu metabólito ativo. O uso concomitante da rasagilina e da fluoxetina ou fluvoxamina deve ser evitado.

O intervalo mínimo para início do tratamento com fluoxetina ou fluvoxamina após término do tratamento com AZILECT® é de 14 dias. O intervalo mínimo para início do tratamento com AZILECT® após término do tratamento com fluoxetina é de 5 semanas.

- **Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) / inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN), tricíclicos e tetracíclicos:** Medicamentos destas classes de antidepressivos foram administrados concomitantemente à rasagilina em ensaios clínicos (amitriptilina ≤ 50 mg/dia; trazodona ≤ 100 mg/dia, citalopram ≤ 20 mg/dia, sertralina ≤ 100 mg/dia e paroxetina ≤ 30 mg/dia). Entretanto, reações adversas graves foram relatadas com o uso concomitante de antidepressivos ISRS, ISRSN, tricíclicos ou tetracíclicos com inibidores da MAO.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

No período pós-comercialização, casos de síndrome serotoninérgica associada à agitação, confusão, rigidez, pirexia e mioclonia foram relatados por pacientes tratados com antidepressivos ISRS concomitantemente à rasagilina.

Portanto, considerando a atividade inibitória da MAO da rasagilina, a administração concomitante de AZILECT® com antidepressivos destas classes deve ser realizada com cautela.

Já foram relatados casos de hiperpirexia e morte associadas ao uso de antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina, inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina combinados aos inibidores seletivos e não seletivos da MAO.

- **Inibidores do citocromo P450:** Estudos *in vitro* indicaram que a citocromo P450 1A2 (CYP1A2) é a principal enzima responsável pelo metabolismo da rasagilina. A administração concomitante de rasagilina e ciprofloxacino (inibidor da citocromo P450 1A2) aumentou a AUC da rasagilina em 83%. A administração concomitante da rasagilina e teofilina (substrato da citocromo P450 1A2) não afetou a farmacocinética dos fármacos. Portanto, potentes inibidores da citocromo P450 1A2 podem alterar os níveis plasmáticos de rasagilina e devem ser administrados com cautela. A administração concomitante de rasagilina e ciprofloxacino deve ser evitada.

Existe risco de redução dos níveis plasmáticos de rasagilina em pacientes fumantes, devido à indução da citocromo P450 1A2.

Estudos *in vitro* mostraram que a rasagilina à concentração de 1 µg/mL (equivalente a 160 vezes a média da $C_{\text{máx}}$ ~ 5,9 - 8,5 ng/mL em pacientes com Doença de Parkinson após múltiplas doses de 1 mg de rasagilina) não inibiu as isoenzimas do citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 E CYP4A. Estes resultados indicam que é pouco provável a interferência clínica significativa da rasagilina com os substratos destas enzimas.

O uso concomitante da rasagilina e entacapona aumentou o *clearance* da rasagilina em 28%.

Pacientes com Doença de Parkinson recebendo tratamento crônico com levodopa como terapia adjuvante não apresentaram efeito clínico significativo sobre o *clearance* da rasagilina.

- **Interação tiramina/rasagilina:** Dados de estudos clínicos de interação rasagilina-tiramina em portadores da Doença de Parkinson e em voluntários saudáveis, com intenso monitoramento cardiovascular, em adição a dados de três ensaios clínicos com rasagilina conduzidos sem restrição dietética, sustentam a segurança do uso da rasagilina 1 mg em dieta que inclui a tiramina. Não ocorreram reações hipertensivas ou outras reações adversas que tenham sido associadas à interação rasagilina-tiramina nos portadores da Doença de Parkinson, em uso ou não de levodopa, ou nos voluntários saudáveis.

A rasagilina é um inibidor MAO-B seletivo, portanto não é provável que ocorra interação com a metabolização de tiramina, uma vez que esta é metabolizada pela enzima MAO-A. Entretanto, cautela é recomendada na administração de rasagilina com dietas ricas em tiramina.

No período pós-comercialização, casos de hipertensão arterial, incluindo raros casos de crise hipertensiva, associados com a ingestão de quantidade desconhecida de alimentos ricos em tiramina foram relatados por pacientes em tratamento com rasagilina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

AZILECT® (mesilato de rasagilina) apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamentos com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: AZILECT® é um comprimido branco a quase branco, redondo, chato, com as inscrições "GIL" e "1" em um dos lados do comprimido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

AZILECT® (mesilato de rasagilina) deve ser administrado por via oral, na dose de 1 mg, uma vez ao dia, com ou sem terapia adjunta com levodopa.

AZILECT® pode ser administrado com ou sem alimentos.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Pacientes idosos: Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos.

Crianças e adolescentes (menores de 18 anos): Não é recomendado o uso em menores de 18 anos, pois a segurança e eficácia não foram estabelecidas nestes pacientes.

Pacientes com insuficiência hepática: O uso de AZILECT® é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática grave. O uso de AZILECT® em pacientes com insuficiência hepática moderada deve ser evitado. O uso de AZILECT® em pacientes com insuficiência hepática leve deve ser realizado com cautela; no caso de agravamento da insuficiência hepática, o tratamento com AZILECT® deve ser interrompido.

Pacientes com insuficiência renal: Não é necessário ajuste de dose para estes pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas abaixo são classificadas de acordo com a Classe de Sistema Orgânico, e estão classificadas pela frequência segundo as seguintes convenções: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (frequência não pôde ser estimada com base dos dados disponíveis).

No programa clínico de AZILECT® (mesilato de rasagilina), 1.361 pacientes foram tratados com rasagilina por 3.076,4 pacientes / anos. Nos estudos duplo-cego controlado por placebo, 529 pacientes foram tratados com rasagilina 1 mg/dia por 212 pacientes / anos e 539 pacientes receberam placebo por 213 pacientes / anos.

Monoterapia

As reações adversas listadas abaixo foram relatadas com maior incidência em estudos controlados por placebo, em pacientes recebendo 1 mg/dia de rasagilina (grupo de rasagilina n=149, grupo placebo n=151).

Reações adversas com diferença de ao menos 2% em relação ao grupo placebo estão indicadas em *itálico*. Entre parênteses está a incidência das reações adversas (% de pacientes) com rasagilina *versus* placebo, respectivamente.

Infecções e Infestações

Comum: *síndrome gripal* (4,7% vs. 0,7%)

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos)

Comum: carcinoma de pele (1,3% vs. 0,7%)

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático

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

Distúrbios do Sistema Imunológico

Comum: reação alérgica (1,3% vs. 0,7%)

Distúrbios do Metabolismo e Nutricionais

Incomum: diminuição do apetite (0,7% vs. 0%)

Distúrbios Psiquiátricos

Comum: *depressão* (5,4% vs. 2%), *alucinações* (1,3% vs. 0,7%)

Distúrbios do Sistema Nervoso

Muito comum: *cefaleia* (14,1% vs. 11,9%)

Incomum: acidente vascular encefálico (0,7% vs. 0%)

Distúrbios Oculares

Comum: *conjuntivite* (2,7% vs. 0,7%)

Distúrbios Auditivos e do Labirinto

Comum: *vertigem* (2,7% vs. 1,3%)

Distúrbios Cardíacos

Comum: angina pectoris (1,3% vs. 0%)

Incomum: infarto do miocárdio (0,7% vs. 0%)



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais

Comum: *rinite* (3,4% vs. 0,7%)

Distúrbios Gastrointestinais

Comum: flatulência (1,3% vs. 0%)

Distúrbios Cutâneos e Subcutâneos

Comum: *dermatite* (2,0% vs. 0%)

Incomum: rash vesico-bolhoso (0,7% vs. 0%)

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conectivo

Comum: *dor musculoesquelética* (6,7% vs. 2,6%), *torcicolo* (2,7% vs. 0%), *artrite* (1,3% vs. 0,7%)

Distúrbios Renais e Urinários

Comum: urgência urinária (1,3% vs. 0,7%)

Distúrbios Gerais e no Local de Administração

Comum: *pirexia* (2,7% vs. 1,3%), *indisposição geral* (2% vs. 0%)

Outras reações adversas de potencial importância, relatadas por 1% ou mais dos pacientes em tratamento com mesilato de rasagilina como monoterapia, e no mínimo tão frequentes quanto no grupo placebo, incluem: queda, alopecia, impotência, diminuição da libido, alterações em testes da função hepática.

Hipotensão ortostática foi relatada com maior incidência no grupo placebo em relação aos pacientes recebendo mesilato de rasagilina (2,7% vs. 4,6%).

Terapia Adjuvante

As reações adversas listadas abaixo foram relatadas com maior incidência em estudos controlados por placebo, em pacientes recebendo 1 mg/dia de rasagilina (grupo rasagilina n=380, grupo placebo n=388).

Reações adversas com diferença de ao menos 2% em relação ao grupo placebo estão indicadas em *italico*. Em parênteses está a incidência das reações adversas (% de pacientes) com rasagilina *versus* placebo, respectivamente.

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos

Incomum: melanoma de pele (0,5% vs. 0,3%)

Distúrbios do Metabolismo e Nutricionais

Comum: diminuição do apetite (2,4% vs. 0,8%)

Distúrbios Psiquiátricos

Comum: *alucinações* (2,9% vs. 2,1%), *sonhos anormais* (2,1% vs. 0,8%)

Incomum: *confusão* (0,8% vs. 0,5%)

Distúrbios do Sistema Nervoso

Muito comum: *discinesia* (10,5% vs. 6,2%)

Comum: *distonia* (2,4% vs. 0,8%), *síndrome do túnel do carpo* (1,3% vs. 0%), *distúrbio de equilíbrio* (1,6% vs. 0,3%)

Incomum: *acidente vascular encefálico* (0,5% vs. 0,3%)

Distúrbios Cardíacos

Incomum: *angina pectoris* (0,5% vs. 0%)

Distúrbios Vasculares

Comum: *hipotensão ortostática* (3,9% vs. 0,8%)

Distúrbios Gastrointestinais

Comum: *dor abdominal* (4,2% vs. 1,3%), *constipação* (4,2% vs. 2,1%), *náusea e vômitos* (8,4% vs. 6,2%), *xerostomia* (3,4% vs. 1,8%)

Distúrbios Cutâneos e Subcutâneos

Comum: *rash* cutâneo (1,1% vs. 0,3%)



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conectivo

Comum: artralgia (2,4% vs. 2,1%), torcicolo (1,3% vs. 0,5%)

Investigações Laboratoriais

Comum: *diminuição do peso* (4,5% vs. 1,5%)

Injúria, Intoxicação e Complicações

Comum: queda (4,7% vs. 3,4%)

Outras reações adversas de potencial importância, relatadas por 1% ou mais dos pacientes em tratamento com mesilato de rasagilina em terapia adjuvante, e no mínimo tão frequentes quanto no grupo placebo, incluem: sonolência, equimose, diarreia, parestesia, sudorese, gengivite, hemorragia, hérnia e miastenia. A Doença de Parkinson está associada a sintomas de alucinação e confusão. Na experiência pós-comercialização estes sintomas também foram observados em pacientes tratados com AZILECT®.

Reações adversas graves podem ocorrer com o uso concomitante de antidepressivos ISRS, ISRSN, tricíclicos ou tetracíclicos com inibidores da MAO (vide Seção 6. Interações medicamentosas).

No período pós-comercialização, casos de síndrome serotoninérgica associada à agitação, confusão, rigidez, pirexia e mioclonia foram relatados por pacientes tratados com antidepressivos ISRS concomitantemente à rasagilina.

No período pós-comercialização, casos de hipertensão arterial, incluindo raros casos de crise hipertensiva, associados com a ingestão de quantidade desconhecida de alimentos ricos em tiramina foram relatados por pacientes em tratamento com rasagilina (vide seção 6. Interações medicamentosas).

No período pós-comercialização, foi relatado um caso de hipertensão arterial em paciente utilizando colírio vasoconstritor contendo cloridrato de tetrahidrozolina concomitante ao tratamento com rasagilina (vide seção 6. Interações medicamentosas).

Transtorno do Controle dos Impulsos

O jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, gasto ou compra compulsivo e compulsão alimentar pode ocorrer em pacientes tratados com agonistas dopaminérgicos e/ou tratamentos dopaminérgicos. Um padrão semelhante de transtorno de controle dos impulsos foi relatado no período pós-comercialização da rasagilina, que também incluiu compulsão, pensamentos obsessivos e comportamento impulsivo (vide Seção 5. Advertências e Precauções).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdose relatados, em doses que variaram de 3 mg a 100 mg, incluíram disforia, hipomania, crise hipertensiva e síndrome serotoninérgica.

A superdose pode estar associada com inibição excessiva das enzimas MAO-A e MAO-B. A rasagilina foi bem tolerada em um estudo de dose única em voluntários sadios recebendo 20 mg/dia e em um estudo de 10 dias em voluntários sadios recebendo 10 mg/dia. As reações adversas foram leves ou moderadas e não relacionadas ao tratamento com a rasagilina. Em um estudo de escalonamento de dose realizado em pacientes tratados com levodopa e 10 mg/dia de rasagilina, foram relatadas reações adversas cardiovasculares (incluindo hipertensão e hipotensão ortostática) que resolveram com a descontinuação do tratamento. Esses sintomas podem assemelhar-se àqueles observados com inibidores não seletivos da MAO.

Não há um antídoto específico em caso de superdose. No caso de ocorrer superdose o paciente deve ser monitorado e terapia sintomática apropriada deve ser estabelecida.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.5573.0033

Farm. Resp.: Mônica Riyoko Nekozyuka - CRF-SP nº 16.970

Fabricado por:

Teva Pharmaceutical Industries, Ltd.

Kfar Saba - Israel

Importado e distribuído por:

Teva Farmacêutica Ltda.

Av. Guido Caloi, 1935 - Prédio B - 1º Andar

São Paulo - SP

CNPJ nº 05.333.542/0001-08

® Marca registrada de Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382

www.tevabrazil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/06/2015.





TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/10/2015	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	-	BU_03	1 MG COM CT BL AL AL X 7 1 MG COM CT BL AL AL X 10 1 MG COM CT BL AL AL X 28 1 MG COM CT BL AL AL X 30 1 MG COM CT BL AL AL X 100 1 MG COM CT BL AL AL X 112 1 MG COM CT FR PLAS OPC X 30