

AZILECT[®]
(mesilato de rasagilina)

Teva Farmacêutica Ltda.
Comprimido
1 mg

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

(Bula Comercial)



AZILECT®
mesilato de rasagilina
1 mg

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 1 mg.

AZILECT® (mesilato de rasagilina) é apresentado em embalagem contendo 10 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

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

* equivalente a 1 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 adultos para o tratamento da Doença de Parkinson idiopática, como monoterapia ou como terapia adjuvante (associado à levodopa, e/ou agonistas dopaminérgicos) 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).

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.



Uso de rasagilina em associação com agonistas dopaminérgicos

O estudo que investigou a administração de rasagilina como adjuvante aos agonistas dopaminérgicos foi de 18 semanas, randomizado, duplo cego, controlado por placebo (ANDANTE). Os pacientes estavam utilizando terapia com agonista dopaminérgico estáveis por ≥ 30 dias e sem possibilidade de aumento de dose dos mesmos devido a eventos adversos e sem controle necessário dos sintomas da doença de Parkinson. Pacientes com flutuações motoras moderadas a severas e pacientes com transtorno do controle do impulso foram excluídos do estudo.

Neste estudo, 164 pacientes em uso de terapia com agonistas dopaminérgicos receberam placebo e 162 pacientes foram tratados com rasagilina 1 mg/dia. A duração média da doença de Parkinson foi de aproximadamente 2 anos (variação de 0,1 a 14,5 anos).

A principal medida de eficácia foi a mudança da linha de base na semana 18 na pontuação total da Escala Unificada de Avaliação de Doenças de Parkinson (UPDRS),

Rasagilina 1 mg teve um efeito benéfico significativo em relação ao placebo na medida primária de eficácia em pacientes que recebem terapia com agonista dopaminérgico estável. A tabela a seguir exhibe os resultados do estudo:

Pacientes com doença de parkinson recebendo rasagilina como terapia adjuvante com agonista dopaminérgico

Primeira medida de eficácia: mudança na pontuação total UPDRS			
	Dado base	Mudança da linha de base para pontuação final	Valor de p x placebo
Placebo	29,8	-1,2	----
Rasagilina	32,1	-3,6	0,012

Referência:

Hauser RA, Silver D, Choudhry A, Eyal E, Isaacson S, ANDANTE Study Investigators. Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29(8):1028-34.

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 ($C_{\text{máx}}$) 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 $T_{\text{máx}}$ da rasagilina, entretanto o $C_{\text{máx}}$ 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%.

Biotransformação

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. Experimentos *ex vivo* e *in vitro* demonstram que a rasagilina não inibe ou induz as principais enzimas CYP450 (vide seção “6. Interações Medicamentosas”).

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 em pacientes com Doença de Parkinson. Sua meia-vida terminal é de 0,6 a 2 horas.

Insuficiência hepática

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

Insuficiência renal

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

Pacientes idosos

A idade tem pequena influência sobre a farmacocinética da rasagilina em idosos (> 65 anos) (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Dados de Segurança Pré-clínicos

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

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 bronquíolo-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 item “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

Uso concomitante de AZILECT® (mesilato de rasagilina) com outros medicamentos



O uso concomitante de AZILECT® 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.

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”).

Uso concomitante de AZILECT® com levodopa

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.

Efeitos dopaminérgicos

Sonolência excessiva diurna e episódios incontroláveis de sono

AZILECT® pode causar sonolência diurna, especialmente quando utilizado com outros medicamentos dopaminérgicos - adormecimento durante as atividades diárias. Os pacientes devem ser informados sobre essa possibilidade e advertidos a terem cautela quanto à direção e operação de máquinas durante o tratamento com AZILECT®. Pacientes que tenham apresentado sonolência e/ou episódios incontroláveis de sono devem abster-se de dirigir ou operar máquinas.

Transtorno de controle dos impulsos (ICDs)

Transtorno de 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 de controle dos impulsos. Os pacientes e seus cuidadores devem ser alertados em relação aos sintomas comportamentais do transtorno de 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.

Melanoma

Durante o programa de desenvolvimento clínico, a ocorrência de casos de melanoma sugeriu a 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).

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. O uso de AZILECT® por pacientes com insuficiência hepática moderada deve ser evitado. No caso de progressão da insuficiência hepática, o tratamento com AZILECT® deve ser interrompido.

Gravidez

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 de toxicidade reprodutiva. Como medida de precaução recomenda-se cautela ao prescrever AZILECT® para mulheres grávidas.

Lactação

Dados de estudos em animais 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.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados do efeito da rasagilina sobre a fertilidade. Dados de estudos em animais indicam que a rasagilina não apresenta efeito sobre a fertilidade.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

AZILECT® pode afetar a 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.

Pacientes em tratamento com AZILECT® que apresentem sonolência e/ou episódios incontroláveis de sono devem ser orientados a abster-se de dirigir ou realizar atividades onde o estado de alerta prejudicado pode colocar eles ou outros em risco de acidente grave



ou morte (tal como operar máquinas) até que tenham adquirido experiência suficiente com rasagilina e outros medicamentos dopaminérgicos para avaliar se estes afetam negativamente o seu desempenho mental e/ou motor.

Caso sonolência ou novos episódios de adormecimento durante atividades diárias (tais como assistir televisão, como passageiro em carro) sejam apresentados em qualquer momento durante o tratamento, os pacientes não devem dirigir ou participar de atividades potencialmente perigosas. Os pacientes não devem dirigir, operar máquinas ou trabalhar em alturas elevadas durante o tratamento caso tenham tido apresentado sonolência e/ou episódios incontroláveis de sono antes do início do tratamento com AZILECT®.

Os pacientes devem ser advertidos sobre a possibilidade de efeitos aditivos de medicamentos com efeito sedativo, álcool e outros depressores do sistema nervoso central (tais como benzodiazepínicos, antipsicóticos, antidepressivos) quando administrados concomitantemente com AZILECT®, ou quando administrados concomitantemente com medicamentos que aumentam os níveis plasmáticos de rasagilina (tal como ciprofloxacino).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Inibidores da MAO:** O uso concomitante de AZILECT® (mesilato de rasagilina) com outros inibidores da MAO (incluindo medicamentos e produtos naturais, tal como a Erva de São João) é contraindicado, 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 \leq 50 mg/dia; trazodona \leq 100 mg/dia, citalopram \leq 20 mg/dia, sertralina \leq 100 mg/dia e paroxetina \leq 30 mg/dia). Entretanto, reações adversas graves foram relatadas com o uso concomitante de antidepressivos ISRS, ISRSN, tricíclicos ou tetracíclicos com inibidores da MAO.

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.

- **Agentes que afetam a atividade da CYP1A2:** Estudos *in vitro* indicaram que a citocromo P450 1A2 (CYP1A2) é a principal enzima responsável pelo metabolismo da rasagilina.

Inibidores da CYP1A2: 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.

Indutores da CYP1A2: Existe risco de redução dos níveis plasmáticos de rasagilina em pacientes fumantes, devido à indução da enzima metabolizadora CYP1A2.

Outras isoenzimas da citocromo P450: Estudos *in vitro* mostraram que a rasagilina à concentração de 1 µg/mL (equivalente a 160 vezes a média da C_{max} ~ 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.

Levodopa e outros medicamentos para Doença de Parkinson

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

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

- **Interação tiramina/rasagilina:** Dados de estudos clínicos de interação rasagilina-tiramina em portadores da Doença de Parkinson e em voluntários sadios, 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 sadios.

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 em 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

Posologia

A dose recomendada de AZILECT® (mesilato de rasagilina) é de 1 mg (um comprimido), uma vez ao dia, com ou sem terapia adjunta com levodopa e/ou agonista dopaminérgico.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos (vide item “3. Características Farmacológicas”).

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. Não existe relevância no uso de AZILECT® em pacientes pediátricos para a indicação de Doença de Parkinson.

Pacientes com insuficiência hepática

O uso de AZILECT® é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática grave (vide item “4. Contraindicações”). 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 (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessária precaução especial em pacientes com insuficiência renal.



Modo de Usar

AZILECT® deve ser administrado por via oral.

AZILECT® pode ser administrado com ou sem alimentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Nos estudos clínicos conduzidos com pacientes com Doença de Parkinson as reações adversas mais comumente relatadas foram: cefaleia, depressão, vertigem e síndrome gripal (influenza e rinite), quando administrado em monoterapia; discinesia, hipotensão ortostática, queda, dor abdominal, náusea e vômito e boca seca, quando administrado em terapia adjunta com levodopa; dor musculoesquelética como dor nas costas e nuca, e artralgia em ambos os regimes. Tais reações adversas não foram associadas com taxa elevada de descontinuação do tratamento.

Lista tabulada de 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%)

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino



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%), *dor no pescoço* (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* (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%)

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conectivo

Comum: *artralgia* (2,4% vs. 2,1%), *dor no pescoço* (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 à levodopa, e no mínimo tão frequentes quanto no grupo placebo, incluem: sonolência, equimose, diarreia, parestesia, sudorese, gengivite, hemorragia, hérnia e miastenia.

Pacientes que receberam Azilect em associação com agonistas dopaminérgicos

Eventos adversos com incidência $\geq 2\%$ em um estudo clínico controlado como terapia add-on a agonista dopaminérgico (Estudo ANDANTE):

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

Distúrbios Cardiovasculares:

Comum: *Edema periférico* (7% vs 4%), hipotensão ortostática (3% vs.1%)

Distúrbios Gastrointestinais:

Comum: *Náusea* (6% vs 4%), Constipação (2% vs 0%)

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conectivo

Comum: *artralgia* (5% vs. 2%), dor nas costas (4% vs 3%)

Distúrbios do Ouvido, Nariz a Garganta

Comum: Tontura (7% vs 6%)

Distúrbios Psiquiátricos

Comum: sonhos anormais (2% vs. 0%)

Distúrbios do Sistema Nervoso

Comum: *cefaleia* (6% vs. 4%), *Insônia* (4% e 1%), Fadiga (3% vs 2%), distúrbio de equilíbrio (2% vs.1%)

Distúrbios do Trato Respiratório

Comum: Infecção do trato respiratório superior (4% vs 2%), *Tosse* (4% vs 1%)

Distúrbios do Trato Urinário

Comum: Urgência urinária (2% vs 0%)

Injúria, Intoxicações e Complicações

Comum: *Queda* (6% vs 1%)

Investigações Laboratoriais

Comum: aumento do peso (2% vs. 0%)

Outros eventos de potencial importância clínica relatados por 1% ou mais dos pacientes que recebem AZILECT como terapia adjuvante aos agonistas dopaminérgicos, e pelo menos tão frequentes quanto no grupo placebo, em ordem decrescente de frequência, incluem: sonolência, bronquite, dor torácica, distúrbio cognitivo, discinesia, flatulência, doença do refluxo gastroesofágico, hipotensão, nervosismo, dor orofaríngea, dor, pré-síncope, movimentos oculares rápidos, anormalidades do sono, erupção cutânea, rinorreia, sinusite, papiloma da pele, faringite estreptocócica, síncope, gastroenterite viral, visão turva.

Não houve diferenças significativas no perfil de segurança com base na idade ou sexo.

Descrição das Reações Adversas

Hipotensão ortostática

Foi relatado caso de hipotensão ortostática grave em um paciente (0,3%) do braço rasagilina em estudos clínicos cegos controlados por placebo (estudos de terapia adjunta), não tendo sido relatado nenhum caso no braço placebo. Dados de estudos clínicos adicionais sugerem que hipotensão ortostática ocorre com maior frequência nos primeiros dois meses do tratamento com rasagilina, e tende a decair com o tempo.

Hipertensão

A rasagilina inibe seletivamente a MAO-B e não está associada com sensibilidade aumentada à tiramina na dose recomendada (1 mg/dia). Em estudos clínicos cegos controlados por placebo (estudos de monoterapia e terapia adjunta) não foram relatados casos de



hipertensão grave em qualquer paciente do braço rasagilina. Casos de hipertensão arterial, incluindo raros casos de crise hipertensiva associada com ingestão de quantidades desconhecidas de alimentos ricos em tiramina, foram relatados por pacientes em tratamento com rasagilina no período pós-comercialização. No período pós-comercialização foi relatado um caso de hipertensão arterial em um paciente utilizando colírio vasoconstritor contendo cloridrato de tetrahidrozolina durante o tratamento com rasagilina.

Transtorno do Controle dos Impulsos

Um caso de hipersexualidade foi relatado em um estudo clínico de monoterapia controlado por placebo. Os seguintes casos foram relatados durante o período pós-comercialização com frequência desconhecida: compulsão, compra compulsiva, dermatilomania, síndrome de desregulação de dopamina, transtorno de controle dos impulsos, comportamento impulsivo, cleptomania, roubo, pensamentos obsessivos, estereotipia, jogatina, jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, distúrbio psicosssexual, comportamento sexual inapropriado. Metade dos casos de transtorno do controle dos impulsos foi avaliada como grave. Apenas alguns casos relatados não haviam sido resolvidos no momento do relato.

Pode ocorrer vício patológico em jogos de azar, aumento de libido, hipersexualidade, compulsão por comprar/gastar e comer compulsivamente em pacientes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos. Um padrão similar de distúrbios de controle de impulsos foi reportado em estudos pós-comercialização com rasagilina, que podem incluir compulsões, pensamentos obsessivos e comportamento impulsivo (vide item 5. Advertências e Precauções).

Sonolência excessiva diurna e episódios incontroláveis de sono

Sonolência excessiva diurna (hipersonia, letargia, sêdação, ataques de sono, sonolência, episódios incontroláveis de sono) pode ocorrer em pacientes tratados com agonistas dopaminérgicos e/ou outros tratamentos dopaminérgicos. Padrão semelhante de sonolência excessiva diurna foi relatado no período pós-comercialização de rasagilina.

Foram relatados casos de pacientes, tratados com rasagilina e outros medicamentos dopaminérgicos, que adormeceram durante a realização de atividades diárias. Apesar de muitos desses pacientes terem relatado sonolência durante o tratamento com rasagilina e outros medicamentos dopaminérgicos, alguns relatam que não apresentaram sinais de alerta, tal como sonolência excessiva, e acreditam que estavam alertas imediatamente antes do evento. Alguns desses eventos foram relatados após mais de 1 ano do início do tratamento.

Alucinações

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®.

Síndrome serotoninérgica

Nos estudos clínicos de rasagilina não foi permitido o uso concomitante de fluoxetina ou fluvoxamina, mas os seguintes antidepressivos e doses foram permitidos durante os estudos clínicos: amitriptilina ≤ 50 mg/dia, trazodona ≤ 100 mg/dia, citalopram ≤ 20 mg/dia, sertralina ≤ 100 mg/dia, e paroxetina ≤ 30 mg/dia. Não foram relatados casos de síndrome serotoninérgica no programa clínico de rasagilina, no qual 115 pacientes foram expostos concomitantemente à rasagilina e tricíclicos, e 141 pacientes foram expostos à rasagilina e ISRS/ ISRSN (vide seção “6. Interações medicamentosas”).

No período pós-comercialização foram relatados casos de síndrome serotoninérgica potencialmente fatal, associada a agitação, confusão, rigidez, piroxia e mioclonia por pacientes tratados com antidepressivos, meperidina, tramadol, metadona ou propoxifeno concomitantemente com rasagilina.

Melanoma maligno

A incidência de melanoma de pele em estudos clínicos controlados por placebo foi de 2/380 (0,5%) no grupo tratado com rasagilina 1 mg associada à levodopa vs. 1/388 (0,3%) no grupo placebo. Casos adicionais de melanoma maligno foram relatados durante o período pós-comercialização. Todos os relatos foram considerados graves.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os sintomas de superdose relatados, em doses que variaram de 3 mg a 100 mg, incluíram 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.



Tratamento

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.

DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.5573.0033

Farm. Resp.: Fernanda de Carvalho Ferreira Manfredini
CRF-SP nº: 61.972

Fabricado por:

Teva Pharmaceutical Industries, Ltd.
Kfar Saba - Israel

Importado 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.tevabrasil.com.br

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/05/2023.

BU_13



AZILECT[®]
(mesilato de rasagilina)

Teva Farmacêutica Ltda.
Comprimido
1 mg

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

(Bula Institucional)



AZILECT®
mesilato de rasagilina
1 mg

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 1 mg.

AZILECT® (mesilato de rasagilina) é apresentado em embalagem contendo 10 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

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

* equivalente a 1 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 adultos para o tratamento da Doença de Parkinson idiopática, como monoterapia ou como terapia adjuvante (associado à levodopa, e/ou agonistas dopaminérgicos) 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).

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.



Uso de rasagilina em associação com agonistas dopaminérgicos

O estudo que investigou a administração de rasagilina como adjuvante aos agonistas dopaminérgicos foi de 18 semanas, randomizado, duplo cego, controlado por placebo (ANDANTE). Os pacientes estavam utilizando terapia com agonista dopaminérgico estáveis por ≥ 30 dias e sem possibilidade de aumento de dose dos mesmos devido a eventos adversos e sem controle necessário dos sintomas da doença de Parkinson. Pacientes com flutuações motoras moderadas a severas e pacientes com transtorno do controle do impulso foram excluídos do estudo.

Neste estudo, 164 pacientes em uso de terapia com agonistas dopaminérgicos receberam placebo e 162 pacientes foram tratados com rasagilina 1 mg/dia. A duração média da doença de Parkinson foi de aproximadamente 2 anos (variação de 0,1 a 14,5 anos).

A principal medida de eficácia foi a mudança da linha de base na semana 18 na pontuação total da Escala Unificada de Avaliação de Doenças de Parkinson (UPDRS),

Rasagilina 1 mg teve um efeito benéfico significativo em relação ao placebo na medida primária de eficácia em pacientes que recebem terapia com agonista dopaminérgico estável. A tabela a seguir exhibe os resultados do estudo:

Pacientes com doença de parkinson recebendo rasagilina como terapia adjuvante com agonista dopaminérgico

Primeira medida de eficácia: mudança na pontuação total UPDRS			
	Dado base	Mudança da linha de base para pontuação final	Valor de p x placebo
Placebo	29,8	-1,2	----
Rasagilina	32,1	-3,6	0,012

Referência:

Hauser RA, Silver D, Choudhry A, Eyal E, Isaacson S, ANDANTE Study Investigators. Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29(8):1028-34.

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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $T_{m\acute{a}x}$ da rasagilina, entretanto o $C_{m\acute{a}x}$ 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%.

Biotransformação

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. Experimentos *ex vivo* e *in vitro* demonstram que a rasagilina não inibe ou induz as principais enzimas CYP450 (vide seção “6. Interações Medicamentosas”).

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 em pacientes com Doença de Parkinson. Sua meia-vida terminal é de 0,6 a 2 horas.

Insuficiência hepática

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

Insuficiência renal

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

Pacientes idosos

A idade tem pequena influência sobre a farmacocinética da rasagilina em idosos (> 65 anos) (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Dados de Segurança Pré-clínicos

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

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 bronquíolo-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 item “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

Uso concomitante de AZILECT® (mesilato de rasagilina) com outros medicamentos



O uso concomitante de AZILECT® 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.

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”).

Uso concomitante de AZILECT® com levodopa

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.

Efeitos dopaminérgicos

Sonolência excessiva diurna e episódios incontroláveis de sono

AZILECT® pode causar sonolência diurna, especialmente quando utilizado com outros medicamentos dopaminérgicos - adormecimento durante as atividades diárias. Os pacientes devem ser informados sobre essa possibilidade e advertidos a terem cautela quanto à direção e operação de máquinas durante o tratamento com AZILECT®. Pacientes que tenham apresentado sonolência e/ou episódios incontroláveis de sono devem abster-se de dirigir ou operar máquinas.

Transtorno de controle dos impulsos (ICDs)

Transtorno de 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 de controle dos impulsos. Os pacientes e seus cuidadores devem ser alertados em relação aos sintomas comportamentais do transtorno de 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.

Melanoma

Durante o programa de desenvolvimento clínico, a ocorrência de casos de melanoma sugeriu a 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).

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. O uso de AZILECT® por pacientes com insuficiência hepática moderada deve ser evitado. No caso de progressão da insuficiência hepática, o tratamento com AZILECT® deve ser interrompido.

Gravidez

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 de toxicidade reprodutiva. Como medida de precaução recomenda-se cautela ao prescrever AZILECT® para mulheres grávidas.

Lactação

Dados de estudos em animais 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.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados do efeito da rasagilina sobre a fertilidade. Dados de estudos em animais indicam que a rasagilina não apresenta efeito sobre a fertilidade.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

AZILECT® pode afetar a 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.

Pacientes em tratamento com AZILECT® que apresentem sonolência e/ou episódios incontroláveis de sono devem ser orientados a abster-se de dirigir ou realizar atividades onde o estado de alerta prejudicado pode colocar eles ou outros em risco de acidente grave



ou morte (tal como operar máquinas) até que tenham adquirido experiência suficiente com rasagilina e outros medicamentos dopaminérgicos para avaliar se estes afetam negativamente o seu desempenho mental e/ou motor.

Caso sonolência ou novos episódios de adormecimento durante atividades diárias (tais como assistir televisão, como passageiro em carro) sejam apresentados em qualquer momento durante o tratamento, os pacientes não devem dirigir ou participar de atividades potencialmente perigosas. Os pacientes não devem dirigir, operar máquinas ou trabalhar em alturas elevadas durante o tratamento caso tenham tido apresentado sonolência e/ou episódios incontroláveis de sono antes do início do tratamento com AZILECT®.

Os pacientes devem ser advertidos sobre a possibilidade de efeitos aditivos de medicamentos com efeito sedativo, álcool e outros depressores do sistema nervoso central (tais como benzodiazepínicos, antipsicóticos, antidepressivos) quando administrados concomitantemente com AZILECT®, ou quando administrados concomitantemente com medicamentos que aumentam os níveis plasmáticos de rasagilina (tal como ciprofloxacino).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Inibidores da MAO:** O uso concomitante de AZILECT® (mesilato de rasagilina) com outros inibidores da MAO (incluindo medicamentos e produtos naturais, tal como a Erva de São João) é contraindicado, 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 \leq 50 mg/dia; trazodona \leq 100 mg/dia, citalopram \leq 20 mg/dia, sertralina \leq 100 mg/dia e paroxetina \leq 30 mg/dia). Entretanto, reações adversas graves foram relatadas com o uso concomitante de antidepressivos ISRS, ISRSN, tricíclicos ou tetracíclicos com inibidores da MAO.

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.

- **Agentes que afetam a atividade da CYP1A2:** Estudos *in vitro* indicaram que a citocromo P450 1A2 (CYP1A2) é a principal enzima responsável pelo metabolismo da rasagilina.

Inibidores da CYP1A2: 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.

Indutores da CYP1A2: Existe risco de redução dos níveis plasmáticos de rasagilina em pacientes fumantes, devido à indução da enzima metabolizadora CYP1A2.

Outras isoenzimas da citocromo P450: Estudos *in vitro* mostraram que a rasagilina à concentração de 1 µg/mL (equivalente a 160 vezes a média da C_{max} ~ 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.

Levodopa e outros medicamentos para Doença de Parkinson

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

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

- **Interação tiramina/rasagilina:** Dados de estudos clínicos de interação rasagilina-tiramina em portadores da Doença de Parkinson e em voluntários sadios, 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 sadios.

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 em 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

Posologia

A dose recomendada de AZILECT® (mesilato de rasagilina) é de 1 mg (um comprimido), uma vez ao dia, com ou sem terapia adjunta com levodopa e/ou agonista dopaminérgico.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos (vide item “3. Características Farmacológicas”).

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. Não existe relevância no uso de AZILECT® em pacientes pediátricos para a indicação de Doença de Parkinson.

Pacientes com insuficiência hepática

O uso de AZILECT® é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática grave (vide item “4. Contraindicações”). 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 (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessária precaução especial em pacientes com insuficiência renal.



Modo de Usar

AZILECT® deve ser administrado por via oral.

AZILECT® pode ser administrado com ou sem alimentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Nos estudos clínicos conduzidos com pacientes com Doença de Parkinson as reações adversas mais comumente relatadas foram: cefaleia, depressão, vertigem e síndrome gripal (influenza e rinite), quando administrado em monoterapia; discinesia, hipotensão ortostática, queda, dor abdominal, náusea e vômito e boca seca, quando administrado em terapia adjunta com levodopa; dor musculoesquelética como dor nas costas e nuca, e artralgia em ambos os regimes. Tais reações adversas não foram associadas com taxa elevada de descontinuação do tratamento.

Lista tabulada de 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 *italico*. 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%)

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino



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%), *dor no pescoço* (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* (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%)

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conectivo

Comum: *artralgia* (2,4% vs. 2,1%), *dor no pescoço* (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 à levodopa, e no mínimo tão frequentes quanto no grupo placebo, incluem: sonolência, equimose, diarreia, parestesia, sudorese, gengivite, hemorragia, hérnia e miastenia.

Pacientes que receberam Azilect em associação com agonistas dopaminérgicos

Eventos adversos com incidência $\geq 2\%$ em um estudo clínico controlado como terapia add-on a agonista dopaminérgico (Estudo ANDANTE):

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

Distúrbios Cardiovasculares:

Comum: *Edema periférico* (7% vs 4%), hipotensão ortostática (3% vs.1%)

Distúrbios Gastrointestinais:

Comum: *Náusea* (6% vs 4%), Constipação (2% vs 0%)

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conectivo

Comum: *artralgia* (5% vs. 2%), dor nas costas (4% vs 3%)

Distúrbios do Ouvido, Nariz a Garganta

Comum: Tontura (7% vs 6%)

Distúrbios Psiquiátricos

Comum: sonhos anormais (2% vs. 0%)

Distúrbios do Sistema Nervoso

Comum: *cefaleia* (6% vs. 4%), *Insônia* (4% e 1%), Fadiga (3% vs 2%), distúrbio de equilíbrio (2% vs.1%)

Distúrbios do Trato Respiratório

Comum: Infecção do trato respiratório superior (4% vs 2%), *Tosse* (4% vs 1%)

Distúrbios do Trato Urinário

Comum: Urgência urinária (2% vs 0%)

Injúria, Intoxicações e Complicações

Comum: *Queda* (6% vs 1%)

Investigações Laboratoriais

Comum: aumento do peso (2% vs. 0%)

Outros eventos de potencial importância clínica relatados por 1% ou mais dos pacientes que recebem AZILECT como terapia adjuvante aos agonistas dopaminérgicos, e pelo menos tão frequentes quanto no grupo placebo, em ordem decrescente de frequência, incluem: sonolência, bronquite, dor torácica, distúrbio cognitivo, discinesia, flatulência, doença do refluxo gastroesofágico, hipotensão, nervosismo, dor orofaríngea, dor, pré-síncope, movimentos oculares rápidos, anormalidades do sono, erupção cutânea, rinorreia, sinusite, papiloma da pele, faringite estreptocócica, síncope, gastroenterite viral, visão turva.

Não houve diferenças significativas no perfil de segurança com base na idade ou sexo.

Descrição das Reações Adversas

Hipotensão ortostática

Foi relatado caso de hipotensão ortostática grave em um paciente (0,3%) do braço rasagilina em estudos clínicos cegos controlados por placebo (estudos de terapia adjunta), não tendo sido relatado nenhum caso no braço placebo. Dados de estudos clínicos adicionais sugerem que hipotensão ortostática ocorre com maior frequência nos primeiros dois meses do tratamento com rasagilina, e tende a decair com o tempo.

Hipertensão

A rasagilina inibe seletivamente a MAO-B e não está associada com sensibilidade aumentada à tiramina na dose recomendada (1 mg/dia). Em estudos clínicos cegos controlados por placebo (estudos de monoterapia e terapia adjunta) não foram relatados casos de



hipertensão grave em qualquer paciente do braço rasagilina. Casos de hipertensão arterial, incluindo raros casos de crise hipertensiva associada com ingestão de quantidades desconhecidas de alimentos ricos em tiramina, foram relatados por pacientes em tratamento com rasagilina no período pós-comercialização. No período pós-comercialização foi relatado um caso de hipertensão arterial em um paciente utilizando colírio vasoconstritor contendo cloridrato de tetrahidrozolina durante o tratamento com rasagilina.

Transtorno do Controle dos Impulsos

Um caso de hipersexualidade foi relatado em um estudo clínico de monoterapia controlado por placebo. Os seguintes casos foram relatados durante o período pós-comercialização com frequência desconhecida: compulsão, compra compulsiva, dermatilomania, síndrome de desregulação de dopamina, transtorno de controle dos impulsos, comportamento impulsivo, cleptomania, roubo, pensamentos obsessivos, estereotípias, jogatina, jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, distúrbio psicosssexual, comportamento sexual inapropriado. Metade dos casos de transtorno do controle dos impulsos foi avaliada como grave. Apenas alguns casos relatados não haviam sido resolvidos no momento do relato.

Pode ocorrer vício patológico em jogos de azar, aumento de libido, hipersexualidade, compulsão por comprar/gastar e comer compulsivamente em pacientes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos. Um padrão similar de distúrbios de controle de impulsos foi reportado em estudos pós-comercialização com rasagilina, que podem incluir compulsões, pensamentos obsessivos e comportamento impulsivo (vide item 5. Advertências e Precauções).

Sonolência excessiva diurna e episódios incontroláveis de sono

Sonolência excessiva diurna (hipersonia, letargia, sêdação, ataques de sono, sonolência, episódios incontroláveis de sono) pode ocorrer em pacientes tratados com agonistas dopaminérgicos e/ou outros tratamentos dopaminérgicos. Padrão semelhante de sonolência excessiva diurna foi relatado no período pós-comercialização de rasagilina.

Foram relatados casos de pacientes, tratados com rasagilina e outros medicamentos dopaminérgicos, que adormeceram durante a realização de atividades diárias. Apesar de muitos desses pacientes terem relatado sonolência durante o tratamento com rasagilina e outros medicamentos dopaminérgicos, alguns relatam que não apresentaram sinais de alerta, tal como sonolência excessiva, e acreditam que estavam alertas imediatamente antes do evento. Alguns desses eventos foram relatados após mais de 1 ano do início do tratamento.

Alucinações

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®.

Síndrome serotoninérgica

Nos estudos clínicos de rasagilina não foi permitido o uso concomitante de fluoxetina ou fluvoxamina, mas os seguintes antidepressivos e doses foram permitidos durante os estudos clínicos: amitríptilina ≤ 50 mg/dia, trazodona ≤ 100 mg/dia, citalopram ≤ 20 mg/dia, sertralina ≤ 100 mg/dia, e paroxetina ≤ 30 mg/dia. Não foram relatados casos de síndrome serotoninérgica no programa clínico de rasagilina, no qual 115 pacientes foram expostos concomitantemente à rasagilina e tricíclicos, e 141 pacientes foram expostos à rasagilina e ISRS/ ISRSN (vide seção “6. Interações medicamentosas”).

No período pós-comercialização foram relatados casos de síndrome serotoninérgica potencialmente fatal, associada a agitação, confusão, rigidez, piroxia e mioclonia por pacientes tratados com antidepressivos, meperidina, tramadol, metadona ou propoxifeno concomitantemente com rasagilina.

Melanoma maligno

A incidência de melanoma de pele em estudos clínicos controlados por placebo foi de 2/380 (0,5%) no grupo tratado com rasagilina 1 mg associada à levodopa vs. 1/388 (0,3%) no grupo placebo. Casos adicionais de melanoma maligno foram relatados durante o período pós-comercialização. Todos os relatos foram considerados graves.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os sintomas de superdose relatados, em doses que variaram de 3 mg a 100 mg, incluíram 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.



Tratamento

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.

DIZERES LEGAIS

MS n°: 1.5573.0033

Farm. Resp.: Fernanda de Carvalho Ferreira Manfredini
CRF-SP n°: 61.972

Fabricado por:

Teva Pharmaceutical Industries, Ltd.
Kfar Saba - Israel

Importado por:

Teva Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935 - Prédio B - 1º Andar
São Paulo - SP
CNPJ n° 05.333.542/0001-08

® Marca registrada de Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382
www.tevabrasil.com.br

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER USADO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/05/2023.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

BU_14





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	0954800/15-9	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP / VPS BU_03	1 MG COM CT BL AL AL X 30
13/04/2016	1551094/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP BU_04	1 MG COM CT BL AL AL X 30
17/08/2016	2192652/16-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Identificação do Medicamento Dizeres Legais	VP / VPS BU_05	1 MG COM CT BL AL AL X 10 1 MG COM CT BL AL AL X 30



18/09/2017	1991891/17-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	<p>Para que este medicamento é indicado?</p> <p>O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>Como devo usar este medicamento?</p> <p>Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>Indicações</p> <p>Características farmacológicas</p> <p>Advertências e Precauções</p> <p>Interações medicamentosas</p> <p>Posologia e modo de usar</p> <p>Reações adversas</p> <p>Superdose</p> <p>Dizeres Legais</p>	VP / VPS BU_06	<p>1 MG COM CT BL AL AL X 10</p> <p>1 MG COM CT BL AL AL X 30</p>
------------	--------------	---	---	---	---	---	---	-------------------	---



14/03/2019	0227998/19-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP / VPS BU_08	1 MG COM CT BL AL AL X 10 1 MG COM CT BL AL AL X 30
02/04/2020	0989290/20-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP / VPS BU_09 BU_10	1 MG COM CT BL AL AL X 10 1 MG COM CT BL AL AL X 30
08/10/2020	3460936/20-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/05/2019	0492182/19-8	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapê	08/09/2020	VP: 1. Para que este medicamento é indicado? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP / VPS BU_11 BU_12	1 MG COM CT BL AL AL X 10 1 MG COM CT BL AL AL X 30

Teva Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, 92 – 9º andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779



							VPS: 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas		
31/05/2023	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP: Dizeres legais VPS: Dizeres legais	VP / VPS BU_13 BU_14	1 MG COM CT BL AL AL X 10 1 MG COM CT BL AL AL X 30