

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasagilina Amneal 1 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 1 mg de rasagilina (como tartrato).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos o blanquecinos, oblongos (aproximadamente 11,5 mm x 6 mm), biconvexos, con “R9SE” grabado en una cara y “1” en la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Rasagilina Amneal está indicado en el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

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

Puede tomarse con o sin alimentos.

##### Pacientes de edad avanzada

No es necesario cambiar la dosis en pacientes con edad avanzada.

##### Población pediátrica

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

##### Pacientes con insuficiencia hepática

El uso de rasagilina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver la sección 4.3).

El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Hay que tener una precaución especial al iniciar un tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse (ver sección 4.4).

##### Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario cambiar la dosis en la insuficiencia renal.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) o petidina (ver sección 4.5). Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina.

Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe evitarse el empleo concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina (ver sección 4.5.). Deben transcurrir al menos cinco semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina.

En pacientes tratados con agonistas de la dopamina o con tratamientos dopaminérgicos se pueden producir trastornos del control de los impulsos (TCI). Se han recibido también comunicaciones similares de TCI con rasagilina después de la comercialización. Se debe controlar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores de los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos que se observaron en pacientes tratados con rasagilina, entre ellos casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo y gastos o compras compulsivos.

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

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

No se recomienda el empleo concomitante de rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina (ver sección 4.5).

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

Debe tenerse una precaución especial al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse (ver sección 5.2).

### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Existen un número de interacciones conocidas entre inhibidores no selectivos de la MAO y otros medicamentos.

No debe administrarse rasagilina junto con otros inhibidores de la MAO (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) ya que puede suponer un riesgo de inhibición de la MAO no-selectiva que puede provocar crisis de hipertensión (ver sección 4.3).

Se han comunicado reacciones adversas graves con el empleo concomitante de petidina e inhibidores de la MAO, incluyendo cualquier inhibidor de la MAO-B selectivo. Está contraindicada la administración concomitante de rasagilina y petidina (ver sección 4.3).

Con los inhibidores de la MAO, se han comunicado interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de medicaciones simpaticomiméticas. Por tanto, en vista de la actividad inhibidora MAO de la rasagilina, no se recomienda la administración concomitante de rasagilina y simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina (ver sección 4.4).

Existen informes de interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de dextrometorfano e inhibidores de la MAO no selectivos. Por ello, y teniendo en cuenta la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, se desaconseja la administración concomitante de rasagilina y dextrometorfano (ver sección 4.4).

Debería evitarse el uso concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina (ver sección 4.4).

Para el uso concomitante de rasagilina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)/inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) en ensayos clínicos ver sección 4.8.

Se han comunicado reacciones adversas graves con el uso concomitante de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la MAO. Por ello, dada la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, debe tenerse precaución al administrar antidepresivos.

En pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento crónico con levodopa como terapia coadyuvante, no se observó ningún efecto clínicamente significativo del tratamiento con levodopa sobre el aclaramiento de rasagilina.

Estudios del metabolismo *in vitro* indicaron que la isoenzima del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) es la principal enzima responsable del metabolismo de la rasagilina. La administración conjunta de rasagilina y ciprofloxacino (un inhibidor de la CYP1A2) elevó la AUC de rasagilina a un 83 %. La administración conjunta de rasagilina y teofilina (un sustrato de la CYP1A2) no afectó a la farmacocinética de ninguno de los productos. Por tanto, los potentes inhibidores de la CYP1A2 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de rasagilina, por lo que deben administrarse con precaución.

Existe el riesgo que los niveles plasmáticos de rasagilina en pacientes fumadores puedan estar disminuidos, debido a la inducción de la enzima metabolizadora CYP1A2.

Estudios *in vitro* demostraron que rasagilina a una concentración de 1 µg/ml (equivalente a un nivel que es 160 veces la C<sub>max</sub> promedio 5,9-8,5 ng/ml en pacientes con enfermedad de Parkinson después de dosis múltiples de 1mg de rasagilina), no inhibió las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP4A. Estos resultados indican que no es probable que concentraciones terapéuticas de rasagilina provoquen interacciones clínicamente significativas con sustratos de estas enzimas.

La administración concomitante de rasagilina y entacapona aumentó el aclaramiento oral de rasagilina en un 28 %.

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

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No existen datos clínicos sobre la exposición a rasagilina durante el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos directa o indirectamente nocivos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Deben extremarse las precauciones al prescribir rasagilina a mujeres embarazadas.

### Lactancia

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

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Los pacientes deben tener precaución con el manejo de máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que rasagilina no les afecta negativamente.

## 4.8 Reacciones adversas

En el desarrollo clínico de rasagilina, se trataron un global de 1.361 pacientes con rasagilina por 3.076,4 paciente-año de exposición. En estudios doble ciego controlados con placebo se trataron 529 pacientes con rasagilina 1mg/día por 212 paciente-año de exposición y 539 pacientes recibieron placebo 213 paciente-año de exposición.

### *Monoterapia*

La siguiente lista incluye las reacciones adversas más frecuentes en estudios controlados con placebo en pacientes tratados con 1 mg/día de rasagilina (grupo de rasagilina n = 149, grupo de placebo n = 151). Las reacciones adversas con al menos un 2% de diferencia frente a placebo están marcadas en cursiva. Entre paréntesis figura la incidencia de reacciones adversas (% de pacientes) con rasagilina frente a placebo, respectivamente.

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

<b><u>Infecciones e infestaciones</u></b> Frecuentes: <i>influenza (4,7% frente a 0,7%)</i>
<b><u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</u></b> Frecuentes: carcinoma de piel (1,3% frente a 0,7%)
<b><u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u></b> Frecuentes: leucopenia (1,3% frente a 0%)
<b><u>Trastornos del sistema inmunológico</u></b> Frecuentes: <i>alergia (1,3% frente a 0,7%)</i>
<b><u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u></b> Poco frecuentes: <i>disminución del apetito (0,7% frente a 0%)</i>
<b><u>Trastornos psiquiátricos</u></b> Frecuentes: <i>depresión (5,4 % frente a 2 %)</i> , <i>alucinaciones (1,3% frente a 0,7%)</i> .
<b><u>Trastornos del sistema nervioso</u></b> Muy frecuentes: <i>cefalea (14,1% frente a 11,9%)</i> Poco frecuentes: accidente cerebrovascular (0,7% frente a 0%)
<b><u>Trastornos oculares</u></b> Frecuentes: <i>conjuntivitis (2,7 % frente a 0,7 %)</i>

<b><u>Trastornos del oído y del laberinto</u></b> Frecuentes: vértigo (2,7% frente a 1,3%)
<b><u>Trastornos cardíacos</u></b> Frecuentes: angina de pecho (1,3% frente a 0%) Poco frecuentes: infarto de miocardio (0,7% frente a 0%)
<b><u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u></b> Frecuentes: rinitis (3,4% frente a 0,7%)
<b><u>Trastornos gastrointestinales</u></b> Frecuentes: flatulencia (1,3% frente a 0%)
<b><u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u></b> Frecuentes: dermatitis (2,0% frente a 0%), Poco frecuentes: rash vesiculoampoloso (0,7% frente a 0%)
<b><u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u></b> Frecuentes: dolor musculoesquelético (6,7% frente a 2,6%), dolor cervical (2,7 % frente a 0 %), artritis (1,3% frente a 0,7%)
<b><u>Trastornos renales y urinarios</u></b> Frecuentes: urgencia miccional (1,3% frente a 0,7%)
<b><u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u></b> Frecuentes: fiebre (2,7% frente a 1,3%), malestar (2% frente a 0%)

#### *Terapia coadyuvante*

En la siguiente lista se incluyen las reacciones adversas más frecuentes en estudios controlados con placebo en pacientes tratados con 1 mg/día de rasagilina (grupo de rasagilina n = 380, grupo placebo n = 388). Entre paréntesis figura la frecuencia de la reacción adversa (% de pacientes) de rasagilina frente a placebo, respectivamente. Las reacciones adversas con al menos un 2% de diferencia frente a placebo están marcadas en cursiva.

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

<b><u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</u></b> Poco frecuentes: melanoma cutáneo (0,5% frente a 0,3%)
<b><u>Trastornos del Metabolismo y de la nutrición</u></b> Frecuentes: disminución del apetito (2,4% frente a 0,8%)
<b><u>Trastornos psiquiátricos</u></b> Frecuentes: alucinaciones (2,9% frente a 2,1%), sueños anormales (2,1% frente a 0,8%) Poco frecuentes: confusión (0,8% frente a 0,5%)
<b><u>Trastornos del sistema nervioso</u></b> Muy frecuentes: <i>disquinesia (10,5 % frente a 6,2 %)</i> , Frecuentes: distonía (2,4% frente a 0,8%), síndrome del túnel carpiano (1,3% frente a 0%), trastorno del equilibrio (1,6% frente a 0,3%) Poco frecuentes: accidente cerebrovascular (0,5% frente a 0,3%)
<b><u>Trastornos cardíacos</u></b> Poco frecuentes: angina de pecho (0,5% frente a 0%),
<b><u>Trastornos vasculares</u></b> Frecuentes: <i>hipotensión ortostática (3,9% frente a 0,8%)</i>
<b><u>Trastornos gastrointestinales:</u></b> Frecuentes: <i>dolor abdominal (4,2% frente a 1,3%), estreñimiento (4,2 % frente a 2,1 %), náuseas y vómitos (8,4 % frente a 6,2%)</i> sequedad de boca (3,4% frente a 1,8%)
<b><u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u></b> Frecuentes: rash (1,1% frente a 0,3%)
<b><u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u></b> Frecuentes: artralgia (2,4% frente a 2,1%), dolor cervical (1,3 % frente a 0,5 %)
<b><u>Exploraciones complementarias</u></b> Frecuentes: <i>disminución de peso (4,5% frente a 1,5%)</i>
<b><u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u></b>

Frecuentes: caída (4,7% frente a 3,4%)

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

Se conocen reacciones adversas graves con el uso concomitante de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la MAO. En el período de post comercialización se han notificado casos de Síndrome serotoninérgico asociados con agitación, confusión, rigidez, pirexia y mioclono por pacientes tratados con antidepresivos/IRSN concomitantemente con rasagilina.

Ensayos clínicos de rasagilina no permitieron el uso concomitante de fluoxetina o fluvoxamina con rasagilina, pero se permitieron los siguientes antidepresivos y dosis en los ensayos de rasagilina: amitriptilina  $\leq$  50mg/día, trazodona  $\leq$  100 mg/día, citalopram  $\leq$  20mg/día, sertralina  $\leq$  100 mg/día y paroxetina  $\leq$  30mg/día.

No hubo casos de síndrome serotoninérgico en el programa clínico de rasagilina en el cual 115 pacientes fueron expuestos concomitantemente a rasagilina y tricíclicos y 141 pacientes fueron expuestos a rasagilina y ISRS/IRSN.

En el período post comercialización se han notificado casos de elevación de la presión sanguínea, incluyendo casos raros de crisis hipertensivas asociado con ingestión de cantidades desconocidas de alimentos ricos en tiramina, en pacientes que tomaban rasagilina.

Con inhibidores de la MAO se han notificado interacciones medicamentosas con el uso concomitante de medicamentos simpaticomiméticos. En el período post comercialización hubo un caso de elevación de la presión sanguínea en un paciente que usaba el vasoconstrictor oftálmico hidrocloreuro de tetrahidrozolina mientras tomaba rasagilina.

Trastornos del control de los impulsos En pacientes tratados con agonistas de la dopamina o con otros tratamientos dopaminérgicos se puede producir ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivos, episodios de consumo intensivo de alimentos y alimentación compulsiva. Se ha notificado también un patrón similar de trastornos del control de los impulsos con rasagilina después de la comercialización, que incluyó también compulsiones, pensamientos obsesivos y comportamiento impulsivo (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano [www. notificaram.es](http://www.notificaram.es).

#### **4.9 Sobredosis**

Sobredosificación: Los síntomas notificados después de una sobredosis de rasagilina en dosis de 3 mg a 100 mg incluyeron: disforia, hipomanía, crisis hipertensiva y síndrome serotoninérgico.

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

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsonianos. Inhibidores Monoamino oxidasa B.

Código ATC: N04BD02

#### Mecanismo de acción

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

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Estudios clínicos:*

La eficacia de rasagilina se determinó en tres estudios: como tratamiento monoterápico en el estudio I y como terapia coadyuvante de levodopa en los estudios II y III.

##### *Monoterapia:*

En el estudio I se aleatorizó a 404 pacientes a tratamiento durante 26 semanas con placebo (138 pacientes), rasagilina 1 mg/día (134 pacientes) o rasagilina 2 mg/día (132 pacientes), no se comparó a ninguna sustancia activa. En este estudio, el criterio principal de valoración para determinar la eficacia fue el cambio con respecto al valor basal de la puntuación total de la escala de evaluación de la enfermedad de Parkinson unificada (UPDRS, partes I - III). La diferencia entre los valores medios en el control basal y en de la semana 26/final (LOCF, Última Observación Realizada) fue estadísticamente significativa (UPDRS, partes I – III para rasagilina 1 mg comparada con placebo - 4,2, IC de 95 % [-5,7, -2,7];  $p < 0,0001$ ; para rasagilina 2 mg comparada con placebo -3,6, IC de 95 % [-5,0, -2,1];  $p < 0,0001$ ), (UPDRS, Motor, Parte II: para rasagilina 1 mg comparada con placebo -2,7, IC de 95% [-3,87, -1,55];  $p < 0,0001$ ; : para rasagilina 2 mg comparada con placebo -1,68, IC de 95% [-2,85, -0,51];  $p = 0,0050$ ). El efecto fue evidente aunque su magnitud fue moderada en la población de pacientes con enfermedad leve. Hubo un efecto beneficioso y significativo en la calidad de vida (evaluado por la escala PDQUALIF).

##### *Terapia coadyuvante:*

En el estudio II, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con placebo (229 pacientes) o a uno con rasagilina 1 mg/día (231 pacientes) o al inhibidor COMT (catecol-o-metil transferasa), entacapona, 200 mg, tomados concomitantemente con dosis programadas de levodopa (LD)/inhibidor de la descarboxilasa (227 pacientes) y tratados durante 18 semanas. En el estudio III, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a un tratamiento de placebo (159 pacientes), de rasagilina 0,5 mg/día (164 pacientes) o de rasagilina 1 mg/día (149 pacientes) y tratados durante 26 semanas. En ambos estudios, la variable principal de eficacia fue el cambio durante el periodo de tratamiento, respecto al valor basal, del número medio de horas pasados en estado “OFF” durante el día (determinado a través de los diarios de “24 horas” rellenos por el paciente en su domicilio durante los 3 días anteriores a cada una de las visitas de evaluación). En el estudio II, la diferencia media del número de horas en estado “OFF”, en relación con el placebo, fue de -0,78 h, IC de 95 % [-1,18, -0,39 h],  $p = 0,0001$ . La disminución diaria total media en el tiempo OFF en el grupo de entacapona (-0,80 h, IC de 95 % [-1,20, -0,41],  $p < 0,0001$ ) fue similar al

observado en el grupo de rasagilina 1 mg. En el estudio III, la diferencia media en relación con el placebo fue de -0,94 h, IC de 95 % CI [-1,36, -0,51],  $p < 0,0001$ . También se observó una mejora estadísticamente significativa respecto al placebo en el grupo de rasagilina 0,5 mg, aunque la magnitud del efecto fue menor. La validez de los resultados de la variable primaria de eficacia se confirmó en una batería de modelos estadísticos adicionales y se demostró en tres cohortes (por intención de tratar, por protocolo y por pacientes que completaron el estudio).

Los criterios secundarios de valoración para determinar la eficacia incluyeron evaluaciones globales de la mejora realizadas por el examinador, puntuaciones de la subescala Actividades de la Vida Diaria (ADL) durante el estado OFF y de la UPDRS motora durante el estado ON. Rasagilina produjo beneficios estadísticamente significativos en comparación con el placebo.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

### Distribución

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

### Metabolismo o Biotransformación

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

### Eliminación

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

### Linealidad/ No linealidad

La farmacocinética de la rasagilina es lineal para dosis entre 0,5 y 2 mg. Su vida media es de 0,6 - 2 horas.

## Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Pacientes con insuficiencia hepática: En sujetos con insuficiencia hepática leve, el AUC y la C<sub>máx</sub> aumentaron en 80 % y 38 %, respectivamente. En sujetos con insuficiencia hepática moderada, el AUC y la C<sub>máx</sub> aumentaron en un 568 % y 83 %, respectivamente (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal: Las características farmacocinéticas de rasagilina en sujetos con insuficiencia renal leve (CL<sub>cr</sub> 50 - 80 ml/min) y moderada (CL<sub>cr</sub> 30 - 49 ml/min) fueron similares a las de los sujetos sanos.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y toxicidad para la reproducción.

Rasagilina no es potencialmente genotóxico *in vivo* y en varios sistemas *in vitro* usando bacterias o hepatocitos. En presencia de activación de metabolito, rasagilina produjo un aumento de aberraciones cromosómicas a concentraciones con excesiva citotoxicidad, que son inalcanzables en condiciones clínicas de uso.

Rasagilina no fue carcinogénico en ratas en exposición sistémica, 84-339 veces la exposición plasmática esperada en humanos a 1 mg/día. En ratones, las incidencias aumentadas de adenoma combinado bronquiolar/alveolar y /o carcinoma se observaron a exposiciones sistémicas, 144-213 veces la exposición plasmática esperada en humanos a 1 mg/día.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina  
Ácido tartárico  
Almidón de maíz  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Talco  
Ácido esteárico

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

30 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de oPA/Al/PVC/Al de 7, 10, 28, 30, 100 y 112 comprimidos.  
Blíster de PVC/PVDC/Al de 7, 10, 28, 30, 100 y 112 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AMNEAL PHARMA EUROPE LIMITED

70, Sir John Rogerson's Quay

Dublin-2

Irlanda

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Enero 2016

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2015