

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasagilina Amger 1 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color blanco a blanquecino, oblongos, biconvexos, marcados con "R9SE" en una cara y "1" en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Rasagilina Amger 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 de edad avanzada.

##### *Población pediátrica*

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

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

El uso de rasagilina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Hay que tener precaución 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, debe cesar la administración de rasagilina (ver sección 4.4).

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario cambiar la dosis en caso de 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 monoaminoxidasa (MAO) (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, p. 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 y/o con tratamientos dopaminérgicos se pueden producir trastornos del control de los impulsos (TCI). Se han recibido también notificaciones similares de TCI con rasagilina después de la comercialización. Se debe controlar regularmente a los pacientes para detectar la aparición de trastornos del control de los impulsos. Se debe informar a pacientes y 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.

Dado que rasagilina potencia los efectos de levodopa, los efectos adversos de levodopa pueden verse incrementados y se puede exacerbar una discinesia preexistente. La reducción de la dosis de levodopa puede mitigar 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 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 mayor riesgo de cáncer de piel (no exclusivamente melanoma). Cualquier lesión cutánea sospechosa debe ser evaluada por un especialista.

Debe tenerse precaución 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, debe cesar la administración de rasagilina (ver sección 5.2).

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

Existen varias 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, p. 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 notificado reacciones adversas graves con el empleo concomitante de petidina e inhibidores de la MAO, incluyendo otro inhibidor selectivo de la MAO-B. Está contraindicada la administración concomitante de rasagilina y petidina (ver sección 4.3).

Con los inhibidores de la MAO, se han notificado interacciones farmacológicas con el empleo concomitante de medicamentos simpaticomiméticos. Por tanto, en vista de la actividad inhibidora de la MAO que presenta 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).

Se han notificado casos de interacciones farmacológicas con el empleo concomitante de dextrometorfano e inhibidores no selectivos de la MAO. Por ello, y teniendo en cuenta la actividad inhibidora de la MAO que presenta rasagilina, no se recomienda la administración concomitante de rasagilina y dextrometorfano (ver sección 4.4).

Debe 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 notificado 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 que presenta rasagilina, debe tenerse precaución al administrar antidepresivos.

En pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento crónico con levodopa como terapia adyuvante, 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 rasagilina. La administración conjunta de rasagilina y ciprofloxacino (un inhibidor de la CYP1A2) elevó el AUC de rasagilina en 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 inhibidores potentes de la CYP1A2 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de rasagilina y deben administrarse con precaución.

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

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

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

**Interacción tiramina/rasagilina:** los resultados de cinco estudios de exposición a tiramina (en voluntarios y pacientes con EP) junto con los resultados de la monitorización domiciliar de la presión arterial posprandial (de 464 pacientes tratados con 0,5 o 1 mg/día de rasagilina o placebo como terapia adyuvante a levodopa durante seis meses sin restricciones de tiramina) y el hecho de que no se notificaran interacciones

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 hay datos clínicos sobre la exposición a rasagilina durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para el embarazo, desarrollo fetal/embrionario, parto o desarrollo posnatal (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, por tanto, puede inhibir la lactancia.

Se desconoce si rasagilina se excreta en 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 de los efectos 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 total, en el programa de desarrollo clínico de rasagilina, se trataron 1.361 pacientes con rasagilina durante 3.076,4 años-paciente. En los estudios doble ciego controlados con placebo se trataron 529 pacientes con rasagilina 1mg/día durante 212 años-paciente y 539 pacientes recibieron placebo durante 213 años-paciente.

##### *Monoterapia*

La siguiente lista incluye las reacciones adversas notificadas con una mayor incidencia 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 por encima del placebo están marcadas en *cursiva*.

Entre paréntesis figura la incidencia de las reacciones adversas (porcentaje de pacientes) con rasagilina frente a placebo, respectivamente.

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia mediante las siguientes convenciones: 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>Infecciones e infestaciones</b> Frecuentes: <i>influenza (4,7 % frente a 0,7 %)</i>
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b> Frecuentes: carcinoma de piel (1,3 % frente a 0,7 %)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Frecuentes: leucopenia (1,3 % frente a 0 %)

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b> Frecuentes: alergia (1,3 % frente a 0,7 %)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Poco frecuentes: disminución del apetito (0,7 % frente a 0 %)
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Frecuentes: <i>depresión</i> (5,4 % frente a 2 %), alucinaciones (1,3 % frente a 0,7 %)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Muy frecuentes: <i>cefalea</i> (14,1 % frente a 11,9 %) Poco frecuentes: accidente cerebrovascular (0,7 % frente a 0 %)
<b>Trastornos oculares</b> Frecuentes: <i>conjuntivitis</i> (2,7 % frente a 0,7 %)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b> Frecuentes: vértigo (2,7 % frente a 1,3 %)
<b>Trastornos cardíacos</b> Frecuentes: angina de pecho (1,3 % frente a 0 %) Poco frecuentes: infarto de miocardio (0,7 % frente a 0 %)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> Frecuentes: <i>rinitis</i> (3,4 % frente a 0,7 %)
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Frecuentes: flatulencia (1,3 % frente a 0 %)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Frecuentes: <i>dermatitis</i> (2,0 % frente a 0 %) Poco frecuentes: erupción vesiculoampollosa (0,7 % frente a 0 %)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> Frecuentes: <i>dolor musculoesquelético</i> (6,7 % frente a 2,6 %), <i>dolor cervical</i> (2,7 % frente a 0 %), artritis (1,3 % frente a 0,7 %)
<b>Trastornos renales y urinarios</b> Frecuentes: urgencia miccional (1,3 % frente a 0,7 %)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Frecuentes: fiebre (2,7 % frente a 1,3 %), <i>malestar</i> (2 % frente a 0 %)

#### *Terapia coadyuvante*

La siguiente lista incluye las reacciones adversas notificadas con una mayor incidencia en estudios controlados con placebo en pacientes tratados con 1 mg/día de rasagilina (grupo de rasagilina n = 380, grupo de placebo n = 388). Entre paréntesis figura la incidencia de las reacciones adversas (porcentaje de pacientes) con rasagilina frente a placebo, respectivamente.

Las reacciones adversas con al menos un 2 % de diferencia por encima del placebo están marcadas en *cursiva*.

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia mediante las siguientes convenciones: 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>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</b> Poco frecuentes: melanoma cutáneo (0,5 % frente a 0,3 %)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Frecuentes: disminución del apetito (2,4 % frente a 0,8 %)
<b>Trastornos psiquiátricos</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>Trastornos del sistema nervioso</b> Muy frecuentes: <i>discinesia</i> (10,5 % frente a 6,2 %) 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>Trastornos cardíacos</b> Poco frecuentes: angina de pecho (0,5 % frente a 0 %)
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Frecuentes: <i>dolor abdominal</i> (4,2 % frente a 1,3 %), <i>estreñimiento</i> (4,2 % frente a 2,1 %), <i>náuseas y vómitos</i> (8,4 % frente a 6,2 %), sequedad de boca (3,4 % frente a 1,8 %)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Frecuentes: exantema (1,1 % frente a 0,3 %)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> Frecuentes: artralgia (2,4 % frente a 2,1 %), dolor cervical (1,3 % frente a 0,5 %)
<b>Exploraciones complementarias</b> Frecuentes: <i>disminución de peso</i> (4,5 % frente a 1,5 %)
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</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 han producido reacciones adversas graves con el uso concomitante de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos e inhibidores de la MAO. En el período post comercialización han sido notificados casos de síndrome serotoninérgico asociados con agitación, confusión, rigidez, pirexia y mioclono por pacientes tratados concomitantemente con antidepresivos/IRSN y rasagilina.

Ensayos clínicos de rasagilina no permitieron el uso concomitante de fluoxetina o fluvoxamina con rasagilina, pero se permitieron los siguientes antidepresivos y dosis: amitriptilina  $\leq$  50 mg/día, trazodona  $\leq$  100 mg/día, citalopram  $\leq$  20 mg/día, sertralina  $\leq$  100 mg/día y paroxetina  $\leq$  30 mg/día. No hubo casos de síndrome serotoninérgico en el programa clínico de rasagilina en el que 115 pacientes fueron expuestos concomitantemente a rasagilina y tricíclicos y 141 pacientes fueron expuestos a rasagilina e ISRS/IRSN.

En el período post comercialización se han notificado casos de elevación de la presión arterial, incluyendo casos raros de crisis hipertensivas asociados 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 arterial 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 y/u 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 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 las 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, voluntarios sanos recibieron 20 mg/día y en un estudio de diez días, voluntarios sanos recibieron 10 mg/día. Las reacciones adversas fueron leves o moderadas y no estuvieron relacionadas con el tratamiento con rasagilina. En un estudio con dosis escalonadas en pacientes en terapia crónica con levodopa tratados con 10 mg/día de rasagilina, se notificaron reacciones adversas cardiovasculares (incluida hipertensión e hipotensión postural), que desaparecieron al interrumpir el tratamiento. Estos síntomas tienen cierta similitud con los observados con inhibidores de la MAO no-selectivos.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsonianos, Inhibidores de la monoaminooxidasa 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 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.

#### 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 para recibir placebo (138 pacientes), rasagilina 1 mg/día (134 pacientes) o rasagilina 2 mg/día (132 pacientes), y fueron tratados durante 26 semanas. No hubo comparación con ninguna sustancia activa.

En este estudio, el criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio con respecto al valor basal en la puntuación total de la escala de evaluación de la enfermedad de Parkinson unificada (UPDRS, partes I-III). La diferencia entre la media del cambio desde el valor basal hasta la semana 26/final (LOCF, extrapolación de la última observación) fue estadísticamente significativa (UPDRS, partes I-III para rasagilina 1 mg en comparación con placebo -4,2, IC del 95 % [-5,7, -2,7];  $p < 0,0001$ ; para rasagilina 2 mg en comparación con placebo -3,6, IC del 95 % [-5,0, -2,1];  $p < 0,0001$ , UPDRS, Motora, Parte II: para rasagilina 1 mg en comparación con placebo -2,7, IC del 95 % [-3,87, -1,55];  $p < 0,0001$ ; para rasagilina 2 mg en comparación con placebo -1,68, IC del 95 % [-2,85, -0,51];  $p = 0,0050$ ). El efecto fue evidente aunque su magnitud fue moderada en esta población de pacientes con enfermedad leve. Hubo un efecto beneficioso y significativo en la calidad de vida (evaluado por la escala PD-QUALIF).

#### Terapia coadyuvante

En el estudio II, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con placebo (229 pacientes), o con rasagilina 1 mg/día (231 pacientes), o con el inhibidor de la COMT (catecol-o-metil transferasa), entacapona, 200 mg, tomados concomitantemente con dosis programadas de levodopa (LD)/inhibidor de la descarboxilasa (227 pacientes) y fueron tratados durante 18 semanas. En el estudio III, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con placebo (159 pacientes), rasagilina 0,5 mg/día (164 pacientes) o rasagilina 1 mg/día (149 pacientes) y fueron tratados durante 26 semanas. En ambos estudios, el criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio durante el periodo de tratamiento, respecto al valor basal, del número medio de horas pasadas 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 del 95 % [-1,18, -0,39],  $p = 0,0001$ . La disminución diaria total media en el tiempo OFF en el grupo de entacapona (-0,80 h, IC del 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 del 95 % [-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 de la mejora fue menor. La solidez de los resultados del criterio principal de valoración de la 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 de 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 ( $C_{máx}$ ) a las 0,5 horas aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta de una dosis única de rasagilina es alrededor del 36 %. Los alimentos no afectan al  $T_{máx}$  de rasagilina, aunque cuando se toma el medicamento con una comida rica en grasas la  $C_{máx}$  y la exposición (AUC) disminuyen alrededor de un 60 % y un 20 %, respectivamente. Puesto que el AUC no se ve afectada sustancialmente, se puede administrar rasagilina con o sin alimentos.

### 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  $^{14}C$  es aproximadamente del 60 % al 70 %.

### Metabolismo

Rasagilina experimenta una biotransformación casi completa en el hígado antes de la excreción. Rasagilina es metabolizada principalmente por dos vías: N-desalquilación 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 sus metabolitos es una de las principales vías de eliminación con formación de glucurónidos.

### Eliminación

Después de la administración oral de rasagilina marcada con  $^{14}C$ , la eliminación se produce principalmente a través de la orina (62,6 %) y, de manera secundaria, por vía fecal (21,8 %), con una recuperación total del



84,4 % de la dosis en un período de 38 días. Menos del 1 % de rasagilina se excreta de forma inalterada por la orina.

### Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de rasagilina es lineal con dosis entre 0,5 y 2 mg. Su semivida terminal es de 0,6 a 2 horas.

### Características de pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática: En sujetos con insuficiencia hepática leve, el AUC y la  $C_{máx}$  aumentaron en un 80 % y un 38 %, respectivamente. En sujetos con insuficiencia hepática moderada, el AUC y la  $C_{máx}$  aumentaron en un 568 % y un 83 %, respectivamente (ver sección 4.4).

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

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

Los datos preclínicos 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 carcinogénica en ratas a una exposición sistémica 84-339 veces la exposición plasmática esperada en seres humanos a 1 mg/día. En ratones, se observó una mayor incidencia de adenoma combinado bronquiolar/alveolar y/o carcinoma 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 (E460i)  
Ácido tartárico  
Almidón de maíz  
Almidón pregelatinizado de maíz  
Talco (E553b)  
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 y blíster perforado unidosis de OPA/Al/PVC/Al que contiene 30 comprimidos.  
Blíster de PVC/PVDC/Al y blíster perforado unidosis de PVC/PVDC/Al que contiene 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna precaución especial para su eliminación.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 - Barcelona  
España

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

80385

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

Noviembre 2015

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

Noviembre 2015