FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasagilina Zentiva 1 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1 mg de rasagilina (como rasagilina tartrato).
Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.
Comprimidos blancos o blanquecinos, redondos y biconvexos. El diámetro es de 8 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Rasagilina Zentiva está indicada en adultos para el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes con fluctuaciones al final de la dosis.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de rasagilina es de 1 mg (un comprimido de Rasagilina Zentiva) una vez al día, que debe de tomarse con o sin levodopa.

Pacientes de edad avanzada
No es necesario cambiar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
Rasagilina está contraindicada 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 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 secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal
No es necesario tomar precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rasagilina Zentiva en niños y adolescentes. El uso de Rasagilina Zentiva en la población pediátrica para la indicación de enfermedad de Parkinson no es relevante.

Forma de administración

Por vía oral.
Rasagilina Zentiva se puede tomar con o sin alimentos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la 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.

Insuficiencia hepática grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Empleo concomitante de rasagilina con otros medicamentos

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.

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).

Empleo concomitante de rasagilina y levodopa
Como la rasagilina potencia los efectos de la levodopa, las reacciones adversas de la levodopa pueden verse incrementadas y se puede exacerbar una discinesia preexistente. La reducción de la dosis de levodopa puede mejorar esta reacción adversa.

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

Efectos dopaminérgicos

Somnolencia diurna excesiva (SDE) y episodios de sueño repentino
Rasagilina puede producir adormecimiento diurno, somnolencia y, ocasionalmente, especialmente si se administra con otros medicamentos dopaminérgicos, hacer que el paciente se quede dormido mientras realiza actividades de la vida diaria. Se debe informar a los pacientes de esta posibilidad y aconsejarles precaución en la conducción o utilización de máquinas durante el tratamiento con rasagilina. Los pacientes que hayan experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.7).

Trastornos del control de los impulsos (TCI)
En pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/o con tratamientos dopaminérgicos se pueden producir 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, ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo y gastos o compras compulsivos.

Melanoma

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 sugieren que la enfermedad de Parkinson, y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Insuficiencia hepática

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la MAO

Rasagilina está contraindicada 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).

Petidina

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).

Simpaticomiméticos

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

Dextrometorfano

Existen notificaciones 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, no se recomienda la administración concomitante de rasagilina y dextrometorfano (ver sección 4.4).

ISRS/IRSN/antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos

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 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 de la rasagilina, debe tenerse precaución al administrar antidepresivos.

Fármacos que alteran la actividad del CYP1A2

Estudios del metabolismo *in vitro* indicaron que la isoenzima del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) es la principal enzima responsable del metabolismo de la rasagilina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Inhibidores de la CYP1A2
La administración conjunta de rasagilina y ciprofloxacino (un inhibidor de la CYP1A2) elevó la AUC de rasagilina 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.

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

Otras isoenzimas del citocromo P450

Estudios *in vitro* demostraron que rasagilina a una concentración de 1 µg/ml (equivalente a un nivel que es 160 veces la $C_{máx}$ promedio 5,9-8,5 ng/ml en pacientes con enfermedad de Parkinson después de dosis múltiples de 1 mg de rasagilina), no inhibió las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP4A. Estos resultados indican que no es probable que concentraciones terapéuticas de rasagilina provoquen interacciones clínicamente significativas con sustratos de estas enzimas (ver sección 5.3).

Levodopa y otros medicamentos para la enfermedad de Parkinson

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos al uso de rasagilina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de rasagilina durante el embarazo.

Lactancia

Los datos de estudios no clínicos 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de rasagilina en la fertilidad. Los datos de los estudios no clínicos indican que rasagilina no tiene ningún efecto en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En pacientes que experimentan somnolencia y/o episodios de sueño repentino, la influencia de rasagilina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser importante.

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.

Se debe indicar a los pacientes tratados con rasagilina que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino que se abstengan de conducir o participar en actividades en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás (p. ej., manejo de máquinas) hasta que tengan la suficiente experiencia con rasagilina y otros medicamentos dopaminérgicos como para determinar si su uso afecta negativamente a su rendimiento mental y/o motor.

Si se observa una mayor somnolencia o nuevos episodios de sueño durante la realización de actividades de la vida diaria (p. ej., al ver la televisión, ir de pasajero en un coche, etc.) en cualquier momento del tratamiento, los pacientes no deben conducir ni participar en actividades potencialmente peligrosas.

Los pacientes no deben conducir, utilizar máquinas ni trabajar en alturas mientras estén tomando el tratamiento si previamente experimentaron somnolencia y/o se quedaron dormidos repentinamente antes de tomar rasagilina.

Los pacientes deben tener precaución con los posibles efectos adictivos de los sedantes, el alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (p. ej., benzodiacepinas, antipsicóticos, antidepresivos) en combinación con rasagilina o cuando tomen medicamentos concomitantes que aumentan los niveles plasmáticos de rasagilina (p. ej., ciprofloxacino) (ver sección 4.4).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron: cefalea, depresión, vértigo y gripe (influenza y rinitis) en monoterapia; discinesia, hipotensión ortostática, caída, dolor abdominal, náuseas y vómitos y sequedad de boca en terapia coadyuvante con levodopa; dolor musculoesquelético (como dolor cervical y lumbar) y artralgia en ambos tratamientos. Estas reacciones adversas no se asociaron a una mayor tasa de interrupción del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en las Tablas 1 y 2 según la clasificación de órganos del sistema y por frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Monoterapia
La siguiente Tabla 1 incluye las reacciones adversas más frecuentes en estudios controlados con placebo, en pacientes tratados con 1 mg/día de rasagilina.

Tabla 1. Efectos no deseados de la rasagilina en monoterapia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Influenza		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Carcinoma de piel		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia		
Trastornos del sistema inmunológico		Alergia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Depresión, Alucionaciones*		Trastornos del control de los impulsos*
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Accidente cerebrovascular	Síndrome serotoninérgico*, Somnolencia diurna excesiva (SDE) y episodios de sueño repentino*
Trastornos oculares		Conjuntivitis		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos cardíacos		Angina de pecho	Infarto de miocardio	
Trastornos vasculares				Hipertensión*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis		
Trastornos gastrointestinales		Flatulencia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis	Erupción vesiculoampollosa	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor Musculoesquelético, Dolor cervical Artritis		
Trastornos renales y urinarios		Urgencia miccional		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fiebre Malestar		
*Ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"				

Terapia coadyuvante

En la siguiente Tabla 2 se incluyen las reacciones adversas más frecuentes en estudios controlados con placebo en pacientes tratados con 1 mg/día de rasagilina.

Tabla 2. Efectos no deseados de la rasagilina en terapia coadyuvante

Clasificación de órganos del sistema	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Frecuencia no conocida**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Melanoma cutáneo*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones*, Sueños anormales	Confusión	Trastornos del control de los impulsos*,
Trastornos del sistema nervioso	Discinesia	Distonía, Síndrome del túnel carpiano, Trastorno del equilibrio	Accidente cerebrovascular	Síndrome serotoninérgico*, Somnolencia diurna excesiva (SDE) y episodios de sueño repentino*
Trastornos cardíacos			Angina de pecho	
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática*		Hipertensión*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor abdominal, Estreñimiento, Náuseas y Vómitos, Sequedad de boca		
Trastornos gastrointestinales				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Dolor cervical		
Exploraciones complementarias		Disminución de peso		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caída		
*Ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"				

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

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

Trastornos del control de los impulsos
Se notificó un caso de hipersexualidad en un estudio controlado con placebo en monoterapia. Se notificaron las siguientes reacciones adversas durante la exposición poscomercialización con una frecuencia no conocida: compulsiones, compra compulsiva, dermatilomanía, síndrome de desregulación dopaminérgica, trastorno del control de los impulsos, comportamiento impulsivo, cleptomanía, robo, pensamientos obsesivos, trastorno obsesivo-compulsivo, estereotipias, ludomanía, ludomanía patológica, aumento de la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

libido, hipersexualidad, trastorno psicosexual y conducta sexual inapropiada. La mitad de los casos de TCI notificados se consideraron graves. Solamente algunos casos aislados de los casos notificados no se habían resuelto en el momento de su notificación.

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

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

Síndrome serotoninérgico
Los ensayos clínicos de rasagilina no permitieron el uso concomitante de fluoxetina o fluvoxamina con rasagilina, pero se permitieron los siguientes antidepresivos y dosis en los ensayos de rasagilina: amitriptilina ≤ 50mg/día, trazodona ≤ 100 mg/día, citalopram ≤ 20mg/día, sertralina ≤ 100 mg/día y paroxetina ≤ 30mg/día (ver sección 4.5).

En el período poscomercialización, se notificaron casos de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal asociado con agitación, confusión, rigidez, pirexia y mioclono en pacientes tratados con antidepresivos, meperidina, tramadol, metadona o propoxifeno junto con rasagilina.

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

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: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los síntomas notificados después de una sobredosis de rasagilina en dosis de 3 mg a 100 mg incluyeron: 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 notificaron reacciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Tratamiento

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 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

La eficacia de rasagilina se determinó en tres estudios: como tratamiento en monoterapia 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

horas" rellenados 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 ($C_{máx}$) a las 0,5 horas aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta de una dosis única de rasagilina es alrededor del 36 %.

Los alimentos no afectan al $T_{máx}$ de rasagilina, aunque cuando se toma el medicamento con una comida rica en grasas la $C_{máx}$ y la exposición (AUC) disminuyen alrededor del 60 y el 20 %, respectivamente. Puesto que la AUC no se afecta sustancialmente, se puede administrar rasagilina tanto durante las comidas como fuera de ellas.

Distribución

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

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. Los experimentos *ex vivo* e *in vitro* muestran que la rasagilina no inhibe ni induce las principales enzimas del CYP450 (ver sección 4.5).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Insuficiencia hepática

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

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.

Personas de edad avanzada

La edad tiene poca influencia en la farmacocinética de rasagilina en las personas de edad avanzada (>65 años) (ver sección 4.2).

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, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

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

Almidón de maíz pregelatinizado
Celulosa microcristalina
Almidón de maíz
Sílice coloidal anhidra
Ácido cítrico monohidrato
Ácido esteárico (50)
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster OPA- PVC-aluminio/Aluminio acondicionado en estuches de cartón de 7, 10, 28, 30, 100 o 112 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2018

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios