

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasagilina Pharmakern 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 blancos, redondos y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rasagilina está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática en monoterapia (sin levodopa) o como terapia adyuvante (con levodopa) en pacientes adultos 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) una vez al día, que debe tomarse con o sin levodopa.

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

La rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). Se debe evitar el uso de rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. En caso de que los pacientes progresen de una insuficiencia hepática leve a moderada, se debe interrumpir el tratamiento con rasagilina (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requieren precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rasagilina en niños y adolescentes. El uso de rasagilina en la población pediátrica para la indicación de la enfermedad de Parkinson no es apropiado.

Forma de administración

Vía oral

Rasagilina 1 mg puede tomarse con o sin alimentos.

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 monoaminooxidasa (MAO) (incluidos 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.

La rasagilina está contraindicada en pacientes con 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 con fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración con 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. Disminuir 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 la hipotensión debido a los problemas de marcha existentes.

Efectos dopaminérgicos

Somnolencia diurna excesiva (SDE) y episodios de sueño repentino

La rasagilina puede provocar adormecimiento diurno y, en ocasiones, especialmente si se administra junto 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 que tengan precaución al conducir o utilizar 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)

Pueden producirse TCI en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/o tratamientos dopaminérgicos. Se han recibido también comunicaciones similares de TCI con la rasagilina tras la comercialización. Se debe controlar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Se debe informar a pacientes y a sus cuidadores sobre los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos que se han observado en pacientes tratados con rasagilina, incluidos casos de compulsiones, pensamientos obsesivos, ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo y gastos y compras compulsivos.

Melanoma

Un estudio de cohortes retrospectivo sugirió un posible aumento del riesgo de melanoma con el empleo de rasagilina, especialmente en pacientes con mayor duración de la exposición a la rasagilina y/o con la mayor dosis acumulada de rasagilina. Cualquier lesión cutánea sospechosa debería ser evaluada por un especialista. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que soliciten una revisión médica inmediata si identifica una lesión cutánea nueva o cambiante.

Insuficiencia hepática

Se debe tener una precaución especial al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se debe evitar el uso de rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de que los pacientes progresen de una insuficiencia hepática leve a moderada, se debe suspender el tratamiento con rasagilina (ver sección 5.2).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la MAO

La rasagilina está contraindicada 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 no selectiva de la MAO no selectiva que puede provocar una 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 comunicado interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de medicamentos simpaticomiméticos. 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).

Dextrometorfano

Se han notificado casos de interacciones farmacológicas con el empleo concomitante de dextrometorfano e inhibidores no selectivos de la MAO. Por lo tanto, dada la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, se desaconseja la administración concomitante de rasagilina y dextrometorfano (ver sección 4.4).

ISRS/IRSN/ Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos

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 comunicado reacciones adversas graves con el empleo 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 que recibían tratamiento crónico con levodopa como terapia adyuvante, no se observó ningún efecto clínicamente significativo del tratamiento con levodopa sobre el aclaramiento de la rasagilina.

Fármacos que alteran la actividad de CYP1A2

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

Inhibidores de la CYP1A2

La administración conjunta de rasagilina y ciprofloxacino (un inhibidor de CYP1A2) elevó la AUC de la 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 dos productos. Por lo tanto, los inhibidores potentes de la CYP1A2 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de rasagilina, por lo que deben administrarse con precaución.

Inductores de la CYP1A2

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

Otras isoenzimas del citocromo P450

Estudios *in vitro* demostraron que la rasagilina, a una concentración de 1 µg/ml (equivalente a un nivel 160 veces la C_{máx} promedio ~5,9-8,5 ng/ml en pacientes con enfermedad de Parkinson tras la administración 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 es poco probable que las concentraciones terapéuticas de rasagilina provoquen interacciones clínicamente significativa 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 la rasagilina en un 28 %.

Interacción entre tiramina/rasagilina

Los resultados de cinco estudios restricción de tiramina (en voluntarios y pacientes con enfermedad de Parkinson) junto con los resultados del monitorización domiciliar de la presión arterial postprandial (de 464 pacientes tratados con 0,5 o 1 mg/día de rasagilina o placebo como terapia adyuvante a la levodopa durante seis meses sin restricciones de tiramina), y el hecho de que no se comunicara una interacción entre 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 relativos 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 los estudios no clínicos indican que la rasagilina inhibe la secreción de prolactina y que, por tanto, puede inhibir la lactancia.

Se desconoce si la rasagilina se excreta en la leche materna. Deben extremarse las precauciones cuando se administre rasagilina a mujeres lactantes.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Los pacientes deben tener precaución con el manejo de máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que la 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 sufrir lesión grave o muerte para ellos o para los demás (por ejemplo, manejar maquinaria) hasta que tengan 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 mayor somnolencia o nuevos episodios de sueño durante la realización de actividades de la vida diaria (por ejemplo, viendo la televisión, viajando como pasajero en 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 las alturas mientras se estén tomando el tratamiento si anteriormente han experimentado somnolencia y/o se quedaron dormidos repentinamente antes de usar rasagilina.

Los pacientes deben tener precaución con los posibles efectos aditivos de los medicamentos sedantes, el alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (por ejemplo, benzodiazepinas, antipsicóticos o antidepresivos) en combinación con rasagilina, o cuando se toman medicamentos concomitantes que aumentan los niveles plasmáticos de rasagilina (por ejemplo, ciprofloxacino) (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson, las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron: cefalea, depresión, vértigo y gripe (influenza y rinitis) en monoterapia; disquinesia, hipotensión ortostática, caídas, dolor abdominal, náuseas y vómitos, y sequedad de boca en combinación con levodopa; dolor musculoesquelético (como dolor cervical y lumbar), y artralgia en ambas pautas. Estas reacciones adversas no se asociaron con una tasa elevada de interrupción del tratamiento farmacológico.

Lista tabulada de reacciones adversas

En las tablas 1 y 2 siguientes se enumeran las reacciones adversas por clase de órgano, aparato o sistema y frecuencia aplicando las siguientes convenciones: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Monoterapia

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

<u>Infecciones e infestaciones</u> Frecuentes: influenza
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</u> Frecuentes: carcinoma de piel
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u> Frecuentes: leucopenia
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u> Frecuentes: alergia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Poco frecuentes: disminución del apetito
<u>Trastornos psiquiátricos</u> Frecuentes: depresión, alucinaciones* Frecuencia no conocida: trastornos del control de los impulsos*
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Muy frecuentes: cefalea Poco frecuentes: accidente cerebrovascular Frecuencia no conocida: síndrome serotoninérgico*, somnolencia diurna excesiva (SDE) y episodios de sueño repentino*
<u>Trastornos oculares</u> Frecuentes: conjuntivitis
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u> Frecuentes: vértigo
<u>Trastornos cardíacos</u> Frecuentes: angina de pecho Poco frecuentes: infarto de miocardio
<u>Trastornos vasculares</u> Frecuencia no conocida: hipertensión*
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Frecuentes: rinitis
<u>Trastornos gastrointestinales</u> Frecuentes: flatulencia
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u> Frecuentes: dermatitis Poco frecuentes: erupción vesiculoampollosa
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> Frecuentes: dolor musculoesquelético, dolor cervical, artritis
<u>Trastornos renales y urinarios</u> Frecuentes: urgencia miccional

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fiebre, malestar

*Ver la sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».

Terapia coadyuvante

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

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Poco frecuentes: melanoma cutáneo*

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: alucinaciones*, sueños anormales

Poco frecuentes: confusión

Frecuencia no conocida: trastornos del control de los impulsos*

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: discinesia

Frecuentes: distonía, síndrome del túnel carpiano, trastorno del equilibrio

Poco frecuentes: accidente cerebrovascular

Frecuencia no conocida: síndrome serotoninérgico*, somnolencia diurna excesiva (SDE) y episodios de sueño repentino*

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: angina de pecho

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática*

Frecuencia no conocida: hipertensión*

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y vómitos, sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia, dolor cervical

Exploraciones complementarias

Frecuentes: disminución de peso

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: caídas

*Ver la sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipotensión ortostática

En 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 en ninguno del grupo tratado con placebo. Los datos obtenidos a partir de los ensayos clínicos sugieren además, que la hipotensión ortostática se produce con mayor frecuencia durante 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 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 tratado con rasagilina. En el periodo de postcomercialización, 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 postcomercialización, hubo un caso de elevación de la presión sanguínea en un paciente que utilizaba el vasoconstrictor oftálmico hidrocloreuro 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. Que notificaron las siguientes reacciones adversas durante la exposición postcomercialización, con una frecuencia desconocida: 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 libido, trastorno psicosexual o conducta sexual inapropiada. La mitad de los casos de TCI notificados se consideraron graves. Solo algunos casos aislados de los 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 puede producirse somnolencia diurna excesiva (hipersomnia, letargia, sedación, ataques de sueño, somnolencia, acceso de 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 realizan actividades de la vida diaria. Si bien muchos de estos pacientes notificaron de somnolencia durante el tratamiento con rasagilina y con otros medicamentos dopaminérgicos, algunos mencionaron que no presentaban signos de alerta, como por ejemplo, somnolencia excesiva, y creían que estaban en alerta justo antes de que se produjera el acontecimiento. Algunos de estos acontecimientos se han notificado más de un año después del inicio del 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 con rasagilina no permitieron el uso concomitante de fluoxetina o fluvoxamina con rasagilina; sin embargo permitieron los siguientes antidepresivos y dosis en los ensayos con rasagilina: amitriptilina ≤ 50 mg/día, trazodona ≤ 100 mg/día, citalopram ≤ 20 mg/día, sertralina ≤ 100 mg/día y paroxetina ≤ 30 mg/día (ver sección 4.5).

En el periodo poscomercialización, se notificaron casos de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal asociado a 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 tratado con placebo. Se notificaron otros casos de melanoma maligno durante el periodo posterior a la comercialización. Se consideró que estos casos eran 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: www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los síntomas notificados después de una sobredosis de rasagilina 1 mg 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, voluntarios sanos recibieron 20 mg/día de rasagilina y en un estudio de 10 días, voluntarios sanos recibieron 10 mg/día de rasagilina. 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 comunicaron reacciones adversas cardiovasculares (incluida hipertensión e hipotensión postural), que desaparecieron al interrumpir el tratamiento. Estos síntomas tienen cierta similitud con los observados en los inhibidores de la MAO no selectivos.

Tratamiento

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: fármacos antiparkinsonianos, inhibidores de la monoaminoxidasa 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 la rasagilina se determinó en tres estudios: como tratamiento en monoterapia en el estudio I y como terapia coadyuvante a la levodopa en los estudios II y III.

Monoterapia:

En el estudio I se asignó aleatoriamente a 404 pacientes a recibir placebo (138 pacientes), rasagilina 1 mg/día (134 pacientes) o rasagilina 2 mg/día (132 pacientes) y se les trató durante 26 semanas, 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 inicial 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 desde el control basal hasta la semana 26/finalización (LOCF, última observación realizada) 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, parte II (experiencias motoras de la vida diaria); 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 la población de pacientes con enfermedad leve. Se observó un efecto significativo y muy beneficioso 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 a uno con rasagilina 1 mg/día (231 pacientes) o el inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), entacapona 200 mg, tomados concomitantemente con las dosis programadas de levodopa (LD)/inhibidor de la descarboxilasa (227 pacientes), y se les trató durante 18 semanas. En el estudio III, se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir placebo (159 pacientes), rasagilina 0,5 mg/día (164 pacientes) o rasagilina 1 mg/día (149 pacientes) y se les trató 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 que pasaban en estado “OFF” durante el día (determinado a través de los diarios domésticos 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 en el número de horas pasadas 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 en estado “OFF” fue similar en el grupo tratado con entacapona (-0,80 h, IC del 95 % [-1,20, -0,41], $p < 0,0001$) y en el grupo tratado con 1 mg de rasagilina. 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 con respecto al placebo en el grupo tratado con 0,5 mg de rasagilina, aunque la magnitud del efecto fue menor. La validez de los resultados de la variable primaria de eficacia se confirmó 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

La rasagilina se absorbe rápidamente y alcanza la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) en aproximadamente 0,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de una dosis única de rasagilina es de aproximadamente el 36 %.

Los alimentos no afectan al $T_{\text{máx}}$ de la rasagilina, aunque cuando se toma el medicamento con una comida rica en grasas la $C_{\text{máx}}$ y la exposición (AUC) disminuyen aproximadamente un 60 % y un 20 %, respectivamente. Dado que el AUC no se ve afectado de forma significativa, la rasagilina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

El volumen medio de distribución tras una dosis intravenosa única de rasagilina es de 243 l. La unión a proteínas plasmáticas tras una dosis oral única de rasagilina marcada con ^{14}C es de aproximadamente entre el 60 % y el 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. Los experimentos *in vitro* indican que las dos vías metabólicas de la rasagilina dependen del sistema del citocromo P450, siendo la CYP1A2 la principal isoenzima implicada en el metabolismo de la rasagilina. También se observó que la conjugación de la rasagilina y de sus metabolitos es una de las principales vías de eliminación formadora de glucurónidos. Los experimentos *ex vivo* e *in vitro* demuestran que la rasagilina no es ni inhibidora ni inductora de las principales enzimas 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 del 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 en pacientes con enfermedad de Parkinson. Su semivida terminal es de 0,6 a 2 horas.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Las características farmacocinéticas de la rasagilina en pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{cr} 50-80 ml/min) y moderado (CL_{cr} 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, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y desarrollo.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Dióxido de silicio coloidal
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A)
Fumarato de estearilo sódico

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

36 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases blíster de aluminio-OPA/aluminio/PVC de 28 y 30 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 – Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.334

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

Junio 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2026