

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO AZILECT 1 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Cada comprimido contiene 1 mg de rasagilina (como mesilato). Lista de excipientes, ver epígrafe 6.1 3. **FORMA FARMACÉUTICA** Comprimidos. Comprimidos blancos ó casi blancos, redondos, planos y biselados, con la inscripción en relieve "GIL" y "1" en la parte inferior de una de las caras y logo en la otra cara. 4. **DATOS CLÍNICOS** 4.1 Indicaciones terapéuticas AZILECT está indicado en el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (EP) 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. 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. Ancianos: no es necesario cambiar la dosificación en pacientes de edad avanzada. Niños y adolescentes (< 18 años): no recomendado, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población. **Pacientes con insuficiencia hepática:** El uso de rasagilina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (véase la sección 4.3). El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Hay que tener una precaución especial al iniciar un tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse (véase la sección 4.4). **Pacientes con insuficiencia renal:** no es necesario cambiar la dosificación en la insuficiencia renal. 4.3 **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (véase la sección 6.1). Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) o petidina (véase la 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 (véase la 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 simpatomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina (véase sección 4.5). Durante el programa de desarrollo clínico, la aparición de casos de melanoma dio lugar a la consideración de una posible asociación con rasagilina. Los datos recogidos indican que la enfermedad de Parkinson, y no un fármaco en particular, está asociada con un riesgo elevado de cáncer de piel (no exclusivamente melanoma). Cualquier lesión cutánea sospechosa debería ser evaluada por un especialista. Debe tenerse una precaución especial al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse (véase sección 5.2). 4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Existen un número de interacciones conocidas entre inhibidores no selectivos de la MAO y otros medicamentos. No debe administrarse rasagilina junto con otros inhibidores de la MAO, ya que puede suponer un riesgo de inhibición de la MAO no-selectiva que puede provocar crisis de hipertensión (véase sección 4.3). Se han comunicado reacciones adversas graves con el empleo concomitante de petidina e inhibidores de la MAO, así como con cualquier inhibidor de la MAO-B selectivo. Está contraindicada la administración concomitante de rasagilina y petidina (véase sección 4.3). Debe evitarse el empleo concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina (véase la sección 4.4). Con los inhibidores de la MAO, así como con cualquier inhibidor de la MAO-B selectivo, se han comunicado interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de medicaciones simpaticomiméticas. Por tanto, en vista de la actividad inhibidora MAO de la rasagilina, no se recomienda la administración concomitante de rasagilina y simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina (véase sección 4.4). Existen informes de interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de dextrometorfano e inhibidores de la MAO no selectivos. Por ello, y teniendo en cuenta la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, se desaconseja la administración concomitante de rasagilina y dextrometorfano (véase sección 4.4). Se han comunicado reacciones adversas graves con el uso concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SRSS), antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la MAO, así como con cualquier otro inhibidor de la MAO-B selectivo. Por ello, dada la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, debe tenerse precaución al administrar antidepressivos. En pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento crónico con levodopa como terapia coadyuvante, no se observó ningún efecto clínicamente significativo del tratamiento con levodopa sobre el aclaramiento de rasagilina. Estudios del metabolismo *in vitro* indicaron que la isoenzima del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) es la principal enzima responsable del metabolismo de la rasagilina. La administración conjunta de rasagilina y ciprofloxacino (un inhibidor de la CYP1A2) elevó la AUC de rasagilina a un 83 %. La administración conjunta de rasagilina y teofilina (un sustrato de la CYP1A2) no afectó a la farmacocinética de ninguno de los productos. Por tanto, los potentes inhibidores de la CYP1A2 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de rasagilina, por lo que deben administrarse con precaución. Existe el riesgo que los niveles plasmáticos de rasagilina en pacientes fumadores puedan estar disminuidos, debido a la inducción de la enzima metabolizadora CYP1A2. Estudios *in vitro* demostraron que rasagilina a una concentración de 1 µg/ml (equivalente a un nivel que es 160 veces la C_{max} promedio 5,9-8,5 ng/ml en pacientes con enfermedad de Parkinson después de dosis múltiples de 1mg de rasagilina), no inhibió las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP4A. Estos resultados indican que no es probable que concentraciones terapéuticas de rasagilina provoquen interacciones clínicamente significativas con sustratos de estas enzimas. La administración concomitante de rasagilina y entacapona aumentó el aclaramiento oral de rasagilina en un 28%. **Interacción tiramina/rasagilina:** los resultados de cuatro estudios de restricción de tiramina (en voluntarios y pacientes con EP) junto con los resultados de la monitorización domiciliar de la presión arterial postprandial (de 464 pacientes tratados con 0,5 o 1 mg/día de rasagilina o placebo como terapia coadyuvante a levodopa durante seis meses sin restricciones de tiramina) y el hecho de que no se comunicara una interacción tiramina/rasagilina en estudios clínicos realizados sin restricciones de tiramina, indican que el uso de rasagilina es seguro sin restricciones de tiramina en la dieta. 4.6 Embarazo y lactancia. No existen datos clínicos sobre la exposición a rasagilina durante el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos directa o indirectamente nocivos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo postnatal (véase sección 5.3). Deben extermarse las precauciones al prescribir rasagilina a mujeres embarazadas. Los datos experimentales indican que rasagilina inhibe la secreción de prolactina y que, por tanto, puede inhibir la lactancia. Se desconoce si rasagilina se excreta por la leche materna. Deben extermarse las precauciones cuando se administre rasagilina a mujeres lactantes. 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas No se han descrito efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. 4.8 Reacciones adversas En el desarrollo clínico de rasagilina, se trataron un global de 1.360 pacientes con rasagilina por 2.017 paciente-año de exposición. En estudios doble ciego controlados con placebo se trataron 529 pacientes con rasagilina 1mg/día por 212 paciente-año de exposición y 539 pacientes recibieron placebo 213 paciente-año de exposición. **Monoterapia** La siguiente lista incluye las reacciones adversas más frecuentes en estudios controlados con placebo en pacientes tratados con 1 mg/día de rasagilina (grupo de rasagilina n = 149, grupo de placebo n = 151). Las reacciones adversas con al menos un 2% de diferencia frente a placebo están marcadas en cursiva. Entre paréntesis figura la incidencia de reacciones adversas (% de pacientes) con rasagilina frente a placebo, respectivamente. Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia: muy frecuente (> 1/10), frecuente (> 1/100, < 1/10), infrecuente (> 1/1000, < 1/100), rara (> 1/10000, < 1/1000), muy rara (< 1/10000), incluyendo informes aislados. **Generales:** muy frecuentes: *cefalea* (14,1 % frente a 11,9 %), frecuentes: *síndrome gripal* (6,0 % frente a 0,7 %), *malestar general* (2,0 % frente a 0 %), *dolor de cuello* (2,0 % frente a 0 %), reacción alérgica (1,3 % frente a 0,7 %), fiebre (2,7 % frente a 1,3 %). **Sistema cardiovascular:** frecuentes: angina de pecho (1,3 % frente a 0 %); infrecuentes: accidente cerebrovascular (0,7 % frente a 0 %), infarto de miocardio (0,7 % frente a 0 %). **Sistema digestivo:** frecuentes: *dispepsia* (6,7 % frente a 4 %), *anorexia* (1,3 % frente a 0 %). **Sistema hematológico y linfático:** frecuentes: leucopenia (1,3 % frente a 0 %). **Sistema osteomuscular:** frecuentes: *artralgia* (7,4 % frente a 4 %), *artritis* (2,0 % frente a 0,7 %) **Sistema nervioso:** frecuentes: depresión (5,4 % frente a 2 %), vértigo (2,0 % frente a 0,7 %). **Sistema respiratorio:** frecuentes: rinitis (2,7 % frente a 1,3 %). **Sentidos:** frecuentes: *conjuntivitis* (2,7 % frente a 0,7 %). **Piel y apéndices:** frecuentes: dermatitis de contacto (1,3 % frente a 0 %), rash vesiculobullosa (1,3 % frente a 0 %), carcinoma de piel (1,3 % frente a 0,7 %). **Sistema genitourinario:** frecuentes: urgencia miccional (1,3 % frente a 0 %) **Terapia coadyuvante** En la siguiente lista se incluyen las reacciones adversas más frecuentes en estudios controlados con placebo en pacientes tratados con 1 mg/día de rasagilina (grupo de rasagilina n = 380, grupo placebo n = 388). Entre paréntesis figura la frecuencia de la reacción adversa (% de pacientes) de rasagilina frente a placebo, respectivamente. Las reacciones adversas con al menos un 2% de diferencia frente a placebo están marcadas en cursiva. Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia: muy frecuente (> 1/10), frecuente (> 1/100, < 1/10), infrecuente (> 1/1000, < 1/100), rara (> 1/10000, < 1/1000), muy rara (< 1/10000), incluyendo informes aislados. **Generales:** frecuentes: *dolor abdominal* (3,9 % frente a 1,3 %), *daños por accidente (principalmente, caídas)* (8,2 % frente a 5,2 %), *dolor de cuello* (1,6 % frente a 0,5 %). **Sistema cardiovascular:** frecuentes: *hipotensión postural* (4,7 % frente a 1,3 %), infrecuentes: angina de pecho (0,5 % frente a 0 %), accidente cerebrovascular (0,5 % frente a 0,3 %). **Sistema digestivo:** frecuentes: *estreñimiento* (4,2 % frente a 2,1 %), *vómitos* (3,4 % frente a 1,0 %), *anorexia* (2,1 % frente a 0,5 %), *sequedad de boca* (3,4 % frente a 1,8 %). **Sistema osteomuscular:** frecuentes: *artralgia* (3,2 % frente a 1,3 %), *tenosinovitis* (1,3 % frente a 0 %). **Metabolismo y nutrición:** frecuentes: *pérdida de peso* (4,2 % frente a 1,5 %). **Sistema nervioso:** muy frecuentes: *discinesia* (10,3 % frente a 6,4 %), *frecuentes: distonias* (2,4 % frente a 0,8 %), *sueños anormales* (2,1 % frente a 0,8 %), *ataxia* (1,3 % frente a 0,3 %). **Piel y apéndices:** frecuentes: rash (2,6 % frente a 1,5 %) infrecuentes: melanoma cutáneo (0,5 % frente a 0,3 %). Otras reacciones adversas importantes comunicadas en estudios clínicos con rasagilina (otras dosis o en estudios no controlados con placebo) aparecidas en dos pacientes fueron rabdomiolisis (en ambos casos después de una caída y una inmovilización prolongada) y secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH). La complicada entidad de estos casos hace imposible determinar la función, si la hubiere, que desempeña la rasagilina en su patogenia. 4.9 Sobredosis. No se han comunicado casos de sobredosis en estudios clínicos. Teóricamente, la sobredosis puede provocar una inhibición significativa de la MAO-A y la MAO-B. En un estudio de dosis única en voluntarios sanos recibieron 20 mg/día de rasagilina y en un estudio de 10 días en voluntarios sanos recibieron 10 mg/día de rasagilina. Las reacciones adversas fueron leves o moderadas y no estuvieron relacionadas con el tratamiento de rasagilina. En un estudio con dosis escalonadas en pacientes en terapia crónica con levodopa tratados con 10 mg/día de rasagilina, se comunicaron efectos adversos cardiovasculares (incluida hipertensión e hipotensión postural), que desaparecieron al interrumpir el tratamiento. Estos síntomas tienen cierta similitud con los observados en inhibidores de la MAO no-selectivos. No existe un antídoto específico. En caso de sobredosis se debe controlar a los pacientes e instaurar el tratamiento sintomático y de soporte pertinente. 5. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** 5.1 Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsonianos. Inhibidores Monoamino oxidasa B. Código ATC: N04BD02. **Mecanismo de acción:** La rasagilina ha demostrado ser un inhibidor selectivo de la MAO-B potente e irreversible, que puede causar un aumento de las concentraciones extracelulares de dopamina en el cuerpo estriado. La alta concentración de dopamina y el subsiguiente aumento de la actividad dopaminérgica son los probables mediadores de los efectos beneficiosos de la rasagilina observados en modelos de disfunción motora dopaminérgica. El 1-aminoindano, es el principal metabolito activo y no es un inhibidor de la MAO-B. **Estudios clínicos:** La eficacia de rasagilina se determinó en tres estudios: como tratamiento monoterápico en el estudio I y como terapia coadyuvante de levodopa en los estudios II y III. **Monoterapia:** En el estudio I se aleatorizó a 404 pacientes a tratamiento durante 26 semanas con placebo (138 pacientes), rasagilina 1 mg/día (134 pacientes) o rasagilina 2 mg/día (132 pacientes), no se comparó a ninguna sustancia activa. En este estudio, el criterio principal de valoración para determinar la eficacia fue el cambio con respecto al valor basal de la puntuación total de la escala de evaluación de la enfermedad de Parkinson unificada (UPDRS, partes I - III). La diferencia entre los valores medios en el control basal y en 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 PD-QoL). **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 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 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 % [-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_{max}) 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_{max} de rasagilina, aunque cuando se toma el medicamento con una comida rica en grasas la C_{max} 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 ¹⁴C, se aproxima al 60 - 70 %. **Metabolismo:** 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 glucuronidos. Excreción: Después de la administración oral de rasagilina marcada con ¹⁴C, 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 8 días. Menos del 1 % de rasagilina se excreta de forma inalterada por la orina. **Linealidad/No-linealidad:** La farmacocinética de la rasagilina es lineal para dosis entre 0,5 y 2 mg. Su vida media es de 0,6 - 2 horas. **Características de pacientes.** Pacientes con insuficiencia hepática: En sujetos con insuficiencia hepática leve, el AUC y la C_{max} aumentaron en 80 % y 38 %, respectivamente. En sujetos con insuficiencia hepática moderada, el AUC y la C_{max} aumentaron en un 568 % y 83 %, respectivamente (véase sección 4.4). Pacientes con insuficiencia renal: Las características farmacocinéticas de rasagilina en sujetos con insuficiencia renal leve (Cl_{cr} 50 - 80 ml/min) y moderada (Cl_{cr} 30 - 49 ml/min) fueron similares a las de los sujetos sanos. 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad. Los datos preclínicos no revelaron ningún peligro en humanos, como indican los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad de la reproducción. Rasagilina no es potencialmente genotóxico *in vivo* y en varios sistemas *in vitro* usando bacterias o hepatocitos. En presencia de activación de metabolito, rasagilina produjo un aumento de aberraciones cromosómicas a concentraciones con excesiva citotoxicidad, que son inalcanzables en condiciones clínicas de uso. Rasagilina no fue carcinogénico en ratas en exposición sistémica, 84-339 veces la exposición plasmática esperada en humanos a 1mg/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. Manitol, Almidón de maíz, Almidón de maíz pregelatinizado, sílice coloidal anhidra, ácido estéarico, Talco. 6.2 Incompatibilidades. No procede. 6.3 Periodo de validez. Blisters: 2 años, Frascos: 3 años. 6.4 Precauciones especiales de conservación. No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el envase original. 6.5 Naturaleza y contenido del recipiente. Blisters: envase blister aluminio/aluminio de 7, 10, 28, 30, 100 o 112 comprimidos. Frascos: frasco blanco de polietileno de alta densidad, con o sin tapón a prueba de niños, conteniendo 30 comprimidos. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases. 6.6 Instrucciones de uso/manipulación. Ninguna especial. 7. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Teva Pharma GmbH, Kandelstr. 10, D-79199 Kirchzarten, Alemania 8. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/04/304/001-007 9. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** 21-02-2005 10. **PRESENTACIÓN Y PRECIO PVP (IVA)** Azilect 1mg, envase con 30 comprimidos P.V.P. 142,40 €, P.V.P. IVA 148,10 €. 11. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN POR LA SEGURIDAD SOCIAL.** Con receta médica. Especialidad reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Círculo de aportación reducida. 12. **FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO** 10 de junio de 2005.