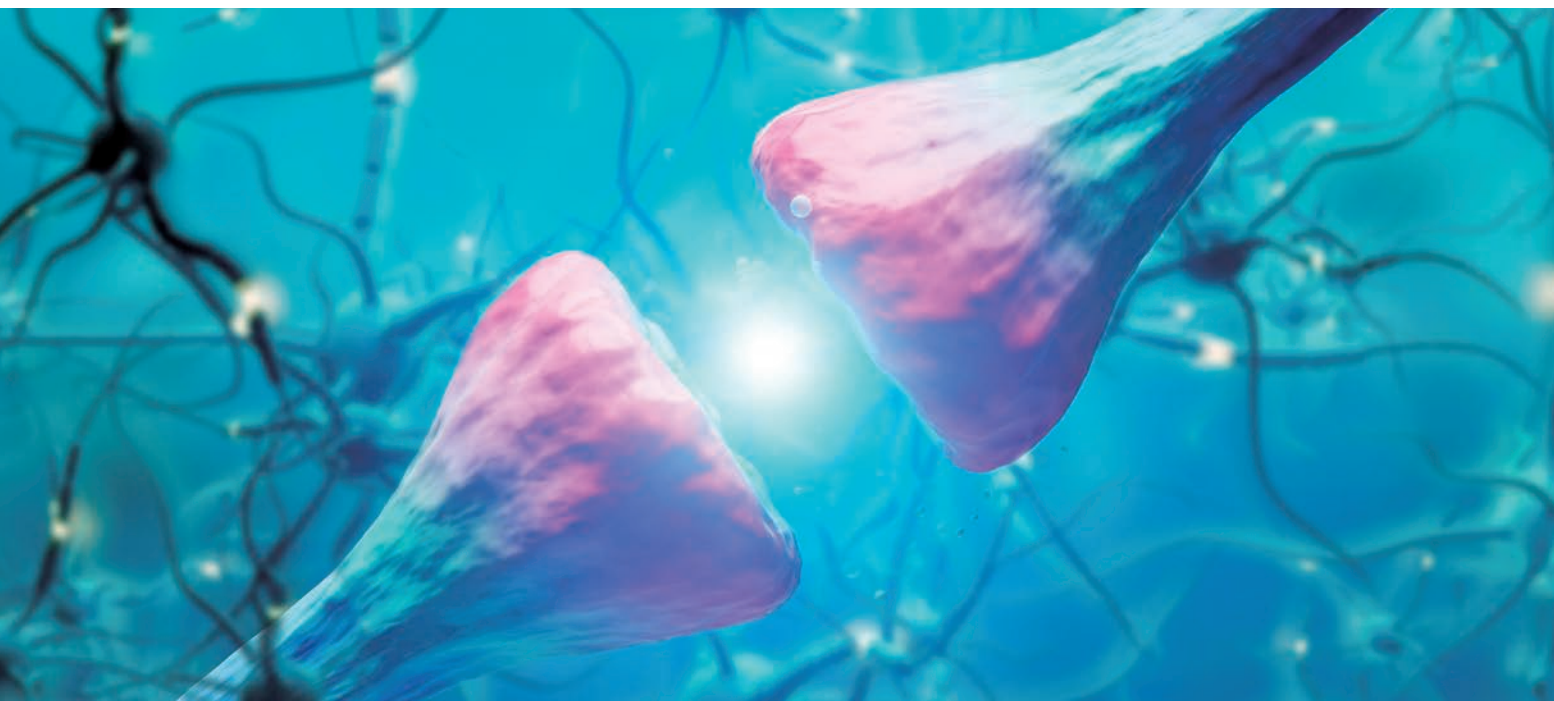


Actualización en enfermedad de Parkinson



Casos clínicos sobre pacientes en tratamiento con rasagilina

**Tratamiento con rasagilina en un paciente joven
con enfermedad de Parkinson de reciente diagnóstico**

Francisco Javier Grandas Pérez

Edita:



©2019 EDICIONES MAYO, S.A.

Aribau, 168-170

08036 Barcelona

López de Hoyos, 286, bajo B

28043 Madrid

Depósito legal: B 25810-2019

Reservados todos los derechos. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 7021970/93 2720447).

www.edicionesmayo.es

El contenido de esta publicación se presenta como servicio a la profesión médica, reflejando las opiniones, conclusiones o hallazgos de los autores. Se reproducen respetando los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos. Los contenidos pueden no coincidir necesariamente con la documentación científica o ficha técnica correspondiente aprobada por las autoridades sanitarias competentes para algunos medicamentos, recomendándose su contraste con la mencionada información. KRKA se limita exclusivamente a la publicación y difusión de este material

Tratamiento con rasagilina en un paciente joven con enfermedad de Parkinson de reciente diagnóstico

Francisco Javier Grandas Pérez

Unidad de Trastornos del Movimiento-CSUR. Servicio de Neurología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid

Resumen

Se presenta el caso de un paciente con enfermedad de Parkinson de inicio precoz y reciente diagnóstico, en el que se detectó una mutación en heterocigosis del gen de la parkina (*PARK 2*).

El tratamiento con rasagilina (1 mg/día) mejoró su función motora, permaneciendo en monoterapia durante 2 años.

Motivo de consulta

Varón de 43 años que consulta por temblor.

Anamnesis

Antecedentes

A los 41 años comenzó a notar temblor en la mano y el pie derechos. Poco después, apreció torpeza y sensación de pérdida de fuerza en la mano y brazo derechos, lo que le dificultaba la realización de actividades como escribir, lavarse los dientes o afeitarse.

No refería síntomas de deterioro cognitivo, alteraciones psiquiátricas ni disfunciones del sistema nervioso vegetativo.

El paciente no había recibido fármacos antidopaminérgicos antes del inicio de los síntomas.

No presentaba antecedentes personales patológicos, si bien refiere disminución del sentido del olfato desde hace años. No consume tabaco ni café.

Su madre padece temblor en ambas manos, pero al paciente no le consta que algún familiar haya sido diagnosticado de enfermedad de Parkinson.

Exploración neurológica

Las funciones cognitivas estaban preservadas. La puntuación en la Mini-Mental State Examination (MMSE) fue 30/30. La motilidad ocular extrínseca fue normal y no se visualizó anillo de Kayser-Fleischer. Sí se observaron hipomimia facial y un tono hipofónico de la voz. Presentaba temblor de reposo de moderada amplitud en extremidades derechas, así como acinesia/bradicinesia moderada también en las extremidades derechas. Se apreció micrografía al escribir. Existía rigidez axial y en extremidades derechas, sobre todo en el miembro superior, con fenómeno de «rueda dentada». No se detectó debilidad en extremidades, y el examen de la sensibilidad fue normal. Los reflejos osteotendinosos fueron simétricos y las respuestas cutáneo-plantares eran flexoras. Al caminar presentaba disminución de las sincinesias de braceo con el miembro superior derecho. La longitud del paso y la postura del tronco eran normales, al igual que las respuestas posturales en el «test del empujón». Puntuó 12 en la parte motora de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale, parte III (UPDRS-III).

Pruebas complementarias

El hemograma, la bioquímica elemental de sangre y el metabolismo del cobre (determinaciones de cobre y ceruloplasmina plasmática y cupruria de 24 h) fueron normales. Tanto las serologías para hepatitis B y C como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el cribado treponémico fueron negativos.

La tomografía computarizada (TC) craneal que aportaba el paciente era normal (**figura 1**).

La tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) cerebral con DaTSCAN mostró una hipocaptación del trazador en el estriado izquierdo, más acentuada en el putamen (**figura 2**).

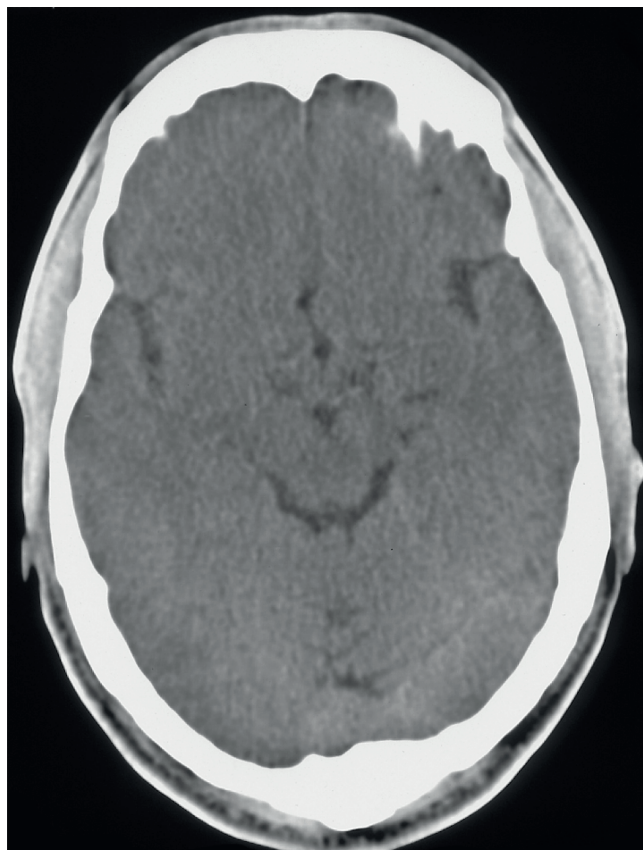


Figura 1. TC craneal normal

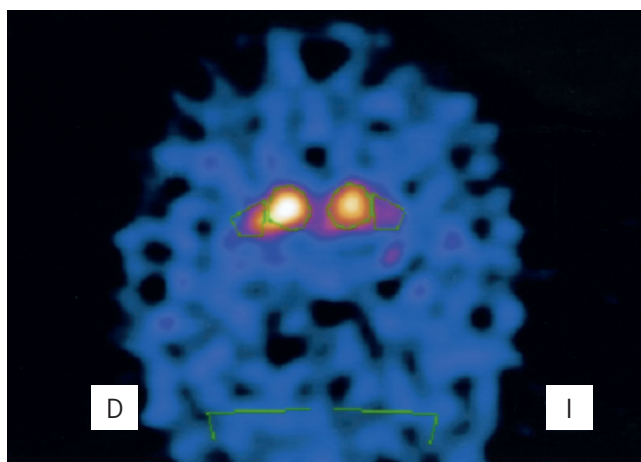


Figura 2. SPECT cerebral con DaTSCAN que presenta hipocaptación del trazador en el putamen izquierdo

Dada la edad del paciente, se realizó un estudio genético-molecular en el que hubo ausencia de la mutación G2019S del gen *LRRK2*. Sin embargo, se encontró una delección 255A en heterocigosis en el exón 2 del gen *PARK2* y del polimorfismo G1239C:G/C.

Diagnóstico

Enfermedad de Parkinson de inicio precoz (edad inferior a 50 años) en un paciente portador de una delección en heterocigosis del gen de la parkina.

Tratamiento y evolución

Se inició rasagilina en monoterapia (dosis de 1 mg/día por vía oral) administrada con el desayuno. El paciente experimentó una mejoría de los síntomas motores, sobre todo en la realización de actividades motoras de precisión con la mano derecha (mejoría de la escritura), con reducción de la amplitud del temblor de reposo. A los 6 meses de iniciar el tratamiento, puntuaba 7 en la parte motora de la UPDRS-III.

Se mantuvo en monoterapia con rasagilina durante 2 años. Posteriormente, se asoció rotigotina en parches transdérmicos, en dosis progresivas hasta llegar a 16 mg/día. Con esta combinación farmacológica, se mantuvo funcionalmente estable durante 3 años. Posteriormente, debido a un lento empeoramiento motor, se asoció L-dopa en dosis bajas (300 mg/día), y el paciente presentó mejoría. Dos años después de iniciar el tratamiento con L-dopa, comenzó a presentar leves deterioros de fin de dosis.

Durante este tiempo el paciente permaneció laboralmente activo. No presentó alteraciones psiquiátricas ni síntomas no motores relevantes.

Comentario

Este paciente presenta un síndrome parkinsoniano clásico, sin atipias que hagan pensar en un parkinsonismo secundario.

No obstante, por iniciarse en un adulto joven, es necesario (incluso sin la presencia de datos clínicos atípicos) descartar una enfermedad de Wilson, lesiones estructurales del sistema nervioso central o exposición a fármacos o tóxicos

El paciente se mantuvo en monoterapia con rasagilina durante 2 años. Posteriormente, se asoció rotigotina en parches transdérmicos, en dosis progresivas hasta llegar a 16 mg/día. Con esta combinación farmacológica, se mantuvo funcionalmente estable durante 3 años

que puedan inducir un síndrome parkinsoniano (el cuadro clínico de este paciente no sugiere distonía-parkinsonismo con respuesta a levodopa).

En sus antecedentes se menciona hiposmia, de aparición incluso anterior al comienzo de los síntomas motores, como suele ocurrir en muchos pacientes con enfermedad de Parkinson. De hecho, se considera que la hiposmia puede ser un signo de la fase premotora de la enfermedad.

El resultado de la SPECT cerebral con DaTSCAN es el que clásicamente suele observarse en la enfermedad de Parkinson. Este paciente es portador de una delección en el exón 2 del gen de la parkina en heterocigosis.

El papel patógeno que una mutación de este gen en heterocigosis pueda desempeñar es todavía un tema de debate (las mutaciones del gen de la parkina son responsables de hasta el 50% de los casos de inicio en el adulto joven con herencia autosómica recesiva).

Las mutaciones en heterocigosis pueden aparecer en personas sanas. Sin embargo, cuando aparecen en pacientes con enfermedad es posible que exista una segunda mutación no detectada, o que por diversos mecanismos (como haploinsuficiencia o adquisición de un efecto dominante) la mutación en heterocigosis del gen de la parkina pueda causar la enfermedad¹.

- El tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial debe individualizarse, considerando factores como la gravedad de la enfermedad, el grado de incapacidad funcional que conlleva, posibles comorbilidades, situación laboral y, entre otros aspectos, la edad del paciente.
- Los pacientes jóvenes presentan un mayor riesgo de desempleo. La mayoría ha de retirarse precozmente, por lo general en los 10 años siguientes al inicio de la enfermedad. Esto tiene importantes implicaciones financieras para el paciente y su familia, además de las sociales y de autoestima. Tienen una mayor frecuencia de problemas familiares y conyugales, y sufren una mayor percepción de estigmatización, depresión y peor calidad de vida que los pacientes con enfermedad de Parkinson de edad más avanzada².
- Es bien conocido que los pacientes jóvenes presentan con mayor frecuencia y más precozmente complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias) relacionadas con la levodopa-terapia que los pacientes en los que la enfermedad aparece en edades más avanzadas³⁻⁵.
- De las tres opciones terapéuticas farmacológicas en la enfermedad de Parkinson de reciente diagnóstico (L-dopa, agonistas dopaminérgicos o IMAO-B), en los pacientes jóvenes se suele comenzar el tratamiento antiparkinsoniano con un IMAO-B o un agonista dopaminérgico, y de esta forma se pospone el comienzo del tratamiento con L-dopa.

Es bien conocido que los pacientes jóvenes presentan con mayor frecuencia y más precozmente complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias) relacionadas con la levodopa-terapia que los pacientes en los que la enfermedad aparece en edades más avanzadas

- Deben considerarse también los posibles efectos secundarios de los fármacos (somnolencia, alteración del control de impulsos, etc.), ya que pueden ser relevantes sobre todo en personas jóvenes.
- Por lo tanto, en este paciente la opción de comenzar el tratamiento con el IMAO-B rasagilina es apropiada. Este fármaco ha demostrado ser eficaz administrado en monoterapia en la enfermedad de Parkinson⁶. Con rasagilina (administrada en monoterapia con una sencilla posología), este paciente no sólo obtuvo una mejoría de los signos motores de la enfermedad, sino también de su capacidad funcional. Y todo ello con buena tolerancia al fármaco.

Bibliografía

1. Klein C, Lohmann-Hedrich K, Rogaeva E, Schlossmacher MG, Lang AE. Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 652-662.
2. Schrag A, Schott J. Epidemiological, clinical and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 355-363.
3. García-Ruiz PJ, Del Val J, Fernández IM, Herranz A. What factors influence motor complications in Parkinson disease?: a 10-year prospective study. *Clin Neuropharmacol.* 2012; 35(1): 1-5.
4. Grandas F, Galiano ML, Tabernero C. Risk factors for dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol.* 1999; 246: 1.127-1.133.
5. Chaudhuri RK, Poewe W, Brooks D. Motor and non-motor complications of levodopa: phenomenology, risk factors and imaging features. *Mov Disord.* 2018; 33: 909-919.
6. Raglysa (rasagilina). Ficha técnica. Disponible en: http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80429/80429_ft.pdf

RAGLYSA®

rasagilina

1 mg comprimidos EFG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Raglysa 1 mg comprimidos EFG **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 1 mg de rasagilina (como hemitartrato de rasagilina). Para consultar la lista completa de excipientes (ver sección 6.1).

3. FORMA FARMACÉUTICA. Comprimido. Comprimidos blancos a casi blancos, redondos, de 7 mm de diámetro, ligeramente biconvexos, con los bordes biselados y con posibles puntos más oscuros visibles. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Rasagilina está indicada en adultos para el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (EP) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes con fluctuaciones de final de dosis. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La dosis recomendada de rasagilina es de 1 mg (un comprimido de Raglysa) una vez al día, que debe 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 la sección 4.3). El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Hay que tener una precaución especial al iniciar un tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse (ver las 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 en niños y adolescentes. El uso de Raglysa en la población pediátrica para la indicación de enfermedad de Parkinson no es relevante. Forma de administración. Vía oral. Raglysa se puede tomar 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 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 o con tratamientos dopaminérgicos se pueden producir trastornos del control de los impulsos (TCI). Se han recibido también comunicaciones similares de TCI con rasagilina después de la comercialización. Se debe controlar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores de los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos que se observaron en pacientes tratados con rasagilina, entre ellos casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo y gastos o compras compulsivos. 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 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. Insuficiencia hepática. Debe tenerse una precaución especial al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse (ver sección 5.2). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** 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 comunicado interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de medicaciones 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. Existen informes de interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de dextrometorfano e inhibidores de la MAO no selectivos. Por ello, y teniendo en cuenta la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, se desaconseja la administración concomitante de rasagilina y dextrometorfano (ver sección 4.4). 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) o con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) en ensayos clínicos (ver sección 4.8). Se han comunicado reacciones adversas graves con el uso concomitante de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la MAO. Por ello, dada la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, debe tenerse precaución al administrar antidepresivos. 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. Inhibidores de la CYP1A2. 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. 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_{max} 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 domiciliar de la presión arterial postprandial (de 464 pacientes tratados con 0,5 o 1 mg/día de rasagilina o placebo como terapia coadyuvante a levodopa durante seis meses sin restricciones de tiramina) y el hecho de que no se comunicara una interacción tiramina/rasagilina en estudios clínicos realizados sin restricciones de tiramina, indican que el uso de rasagilina es seguro sin restricciones de tiramina en la dieta. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No 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 experimentales 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. 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., benzodiazepinas, 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 lista incluye las reacciones adversas más frecuentes en estudios controlados con placebo en pacientes tratados con 1 mg/día de rasagilina.

Infecciones e infestaciones	Frecuentes: Influenza.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes: Carcinoma de piel.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: Leucopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes: Alergia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes: Disminución del apetito.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: Depresión, alucinaciones*. Frecuencia no conocida: Trastornos del control de los impulsos*.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: Cefalea. Poco frecuentes: Accidente cerebrovascular. Frecuencia no conocida: Síndrome serotoninérgico*, somnolencia diurna excesiva (SDE) y episodios de sueño repentino*
Trastornos oculares	Frecuentes: Conjuntivitis.
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes: Vértigo.
Trastornos cardíacos	Frecuentes: Angina de pecho. Poco frecuentes: Infarto de miocardio.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Rinitis.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Flatulencia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Dermatitis. Poco frecuentes: Erupción vesiculoampollosa.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor musculoesquelético, dolor cervical, artritis.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: Urgencia miccional.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Fiebre, malestar.
*Ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"	

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.

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 impulsos*.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: Discinesia. Frecuentes: Disonía, 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: 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 período 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 período de postcomercialización hubo un caso de elevación de la presión sanguínea en un paciente que usaba el vasoconstrictor oftálmico hidrocloreto 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 disregulación dopaminérgica, trastorno del control de los impulsos, comportamiento impulsivo, cleptomanía, robo, pensamientos obsesivos, trastorno obsesivo-compulsivo, estereotipias, ludomanía, ludomanía patológica, aumento de la 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 post comercialización, 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; sin embargo, sí se permitieron los siguientes antidepresivos y dosis: 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 período de poscomercialización, se notificaron casos de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal asociado con agitación, confusión, rigidez, pirexia y mioclonos en pacientes tratados con antidepresivos, meperidina, tramadol, metadona o propofoleno 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 período de postcomercialización. Estos casos se consideraron graves en todos los informes. **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. **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 comunicaron reacciones adversas cardiovasculares (incluida hipertensión e hipotensión postural), que desaparecieron al interrumpir el tratamiento. Estos síntomas tienen cierta similitud con los observados en inhibidores de la MAO no-selectivos. **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.** Consultar ficha técnica completa en el Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA, a través del siguiente link: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Celulosa microcristalina (E460), almidón de maíz pregelatinizado (tipo 1500), sílice coloidal anhidra (E551), talco (E553b), ácido esteárico. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 24 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisters (OPA/Al/PVC-lámina Al): 30 comprimidos en una caja de cartón. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia. **8. Número(s) de autorización de comercialización.** 80429. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Noviembre 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Mayo 2018. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO.** Con receta médica. Incluido en el SNS. **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO.** Raglysa 1 mg, 30 comprimidos EFG/CN: 708838/PVP IVA: 91,32€. **CONSULTAR LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR.**

RAGLYSA®

rasagilina

1 mg comprimidos EFG



**Mejoría en todos
los síntomas motores
en 12 semanas⁽¹⁾**

*Raglysa® - Eficacia y seguridad demostradas
en monoterapia y terapia combinada⁽¹⁾*



1 VEZ AL DÍA⁽²⁾



SIN TITULACIÓN⁽²⁾



CON O SIN
ALIMENTO⁽²⁾

KRKA en la enfermedad de Parkinson

RAGLYSA®
rasagilina
1 mg comprimidos EFG

Oprymea®
pramipexol
0,18 mg, 0,7 mg comprimidos EFG
0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg,
2,1 mg, 2,62 mg, 3,15 mg comprimidos
de liberación prolongada EFG

Rolpryna® SR
ropinirol
2 mg, 4 mg, 8 mg comprimidos
de liberación prolongada EFG



1. Pintér, D., Lajtos, J., Janszky, J. and Kovács, N. (2019) Clinical Experience with Generic Rasagiline (Raglysa®) in Patients with Parkinson's Disease: An Open-Label, Multicenter, Observational Study. *Advances in Parkinson's Disease*, 8, 18-34. <https://doi.org/10.4236/apd.2019.82003>

2. Ficha técnica de Raglysa®