

RASAGILINA

Paredero Domínguez JM. Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Guadalajara.
Berrocal Javato MA. Servicio de Farmacia del Hospital Ntra. Sra. del Prado de Talavera de la Reina.

Rasagilina es un nuevo antiparkinsoniano dopaminérgico, inhibidor de la MAO-B, relacionado química y farmacológicamente con selegilina. Aporta la ventaja de una administración diaria sin necesidad de titulación de dosis. No existen estudios comparativos frente a otros antiparkinsonianos, lo que, unido a su baja experiencia clínica, no permite establecer su lugar en la terapéutica.

INDICACIONES (1)

Rasagilina (RA) está indicada en el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (EP) en monoterapia o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes con fluctuaciones en la respuesta motora de final de dosis.

POSOLOGÍA (1)

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. No es necesario ajuste de dosis en ancianos ni en insuficiencia renal. Se debe evitar su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada y debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve.

MECANISMO DE ACCIÓN (1, 2)

Actúa inhibiendo de forma selectiva e irreversible la monoamino-oxidasa B (MAO-B), enzima que se encuentra en las neuronas del hipotálamo y es responsable mayoritaria del metabolismo de la dopamina. Produce un aumento de la concentración de dopamina en los segmentos cerebrales nigroestriados y, como consecuencia, mejora la función motora en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

FARMACOCINÉTICA (1, 2)

Tras su administración oral se absorbe con rapidez y alcanza la C_{max}. a las 0,5 horas, con una biodisponibilidad del 36%. La unión a proteínas se aproxima al 60-70%. Atraviesa la barrera hematoencefálica. Se metaboliza casi completamente en el hígado a metabolitos de aminoindanos, siendo la CYP1A2 la principal isoenzima implicada. Se elimina por orina (62,6%) y heces (21,8%); menos de un 1% se excreta de forma inalterada por orina. Guarda relación química y farmacológica con la selegilina, pero, a diferencia de ésta, rasagilina no se metaboliza a derivados de anfetamina.

EFICACIA CLÍNICA (3-5)

Su autorización se fundamentó en 3 ensayos clínicos (financiados todos ellos por los responsables de la comercialización).

- Estudio **TEMPO**: con 404 pacientes. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado y de grupos paralelos. Fue diseñado en dos fases:

La fase I tenía el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de RA en monoterapia en el tratamiento de la EP temprana. Se llevó a cabo en 26 semanas, con RA

1 mg/día (n=134), RA 2 mg/día (n=132) vs placebo (n=138). Se evaluó la variación media de la escala UDPRS (escala unificada para medición de EP) como variable principal y, la actividad motora, ADL (actividades de la vida diaria) y escala PDQUALIF (calidad de vida de la EP) como secundarias. Sobre una puntuación de 176 puntos, los pacientes tratados con RA experimentaron un cambio medio en la puntuación de la escala UDPRS de -4,20 [p<0,001, IC -5,66, -2,73] (para dosis de 1 mg/día) y -3,56 [p<0,001, IC -5,04, -2,08] (RA 2 mg/día).

La segunda fase del estudio tuvo como objetivo comparar el efecto de RA en el inicio precoz frente al tardío, en la progresión del deterioro funcional en pacientes con EP. Para ello, al grupo placebo de la fase I se le administró durante 26 semanas RA 2 mg/día y se compararon los resultados frente al grupo que tomaba RA 1 mg/día desde el inicio del estudio. Los resultados mostraron una diferencia en el cambio medio de la puntuación total de la escala UDPRS de -1,82 [p=0,05, IC -3,64, 0,01], para RA 1 mg/día vs placebo + RA 2 mg/día. Para RA 2 mg/día vs placebo + RA 2 mg/día la diferencia fue de -2,29 [p=0,01, IC -4,11, -0,48]. En este estudio no se contempla la posible interferencia del tratamiento concomitante con anticolinérgicos que tomaba un número indeterminado de pacientes.

- Estudio **PRESTO**: multicéntrico, randomizado, doble ciego en grupos paralelos. En terapia coadyuvante con levodopa, (n=472) de 26 semanas, rasagilina (0,5 y 1 mg/día) se asoció a una reducción significativa del tiempo off diario frente a placebo (RA 0,5 mg/día -0,49 h [p=0,02, IC -0,91, 0,08] y RA 1 mg/día -0,96 h [p<0,001 IC -1,36, -0,51]). Variables secundarias del estudio mostraron un leve incremento del tiempo on, aunque asociado a problemas de discinesia. Las dosis de levodopa se redujeron en los pacientes tratados con RA en cantidades superiores a lo que lo hicieron los tratados con placebo. El estudio no demuestra mejoras significativas de la calidad de vida de los pacientes.

- Estudio **LARGO**: multicéntrico, randomizado, doble ciego, grupos paralelos y doble enmascaramiento, de 18 semanas de duración. El objetivo fue comparar la eficacia de RA (n=231) vs placebo (n=229) en terapia coadyuvante a levodopa. Se utilizó como comparador entacapona (n=227), si bien el estudio no se diseñó para comparar ambos fármacos; llama la atención que no se utilizase selegilina para ello. La duración media de los

períodos *off* se redujeron con RA 1 mg/día (-0,78h [p=0,0001, IC -1,18, -0,41]). La reducción fue similar con entacapona. Se observó mejoría similar en la duración media del período *on* (-0,82 [p=0,005, IC 0,36, 1,27]), al igual que con entacapona.

EFFECTOS ADVERSOS (1, 2)

En los ensayos clínicos RA ha sido bien tolerada.

En monoterapia, los efectos adversos más frecuentes han sido cefalea (>10%), dispepsia, síndrome gripal y artralgia. Asociada a levodopa, discinesia (>10%), hipotensión postural, caídas por accidentes y vómitos. Se han comunicado algunos casos de melanoma, aunque no se ha establecido la relación causal.

CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES (1, 2)

Está contraindicado en hipersensibilidad al principio activo o excipientes, insuficiencia hepática grave, uso concomitante con petidina, fluoxetina, fluvoxamina y otros inhibidores de la MAO (IMAO), incluidos los IMAO-B selectivos. Deben transcurrir al menos 5 semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina o fluvoxamina y el inicio del tratamiento RA. No se recomienda su administración junto con dextrometorfano o simpatocomiméticos descongestionantes como los incluidos en preparados anticatarrales. Se debe prestar atención a la aparición de melanomas. Embarazo y lactancia: no hay datos sobre su uso, por lo que se deberán extremar las precauciones. Datos experimentales indican que inhibe la secreción de prolactina y, por tanto, puede inhibir la lactancia. No se ha establecido seguridad y eficacia en menores de 18 años.

INTERACCIONES (1, 2)

RA no debe administrarse junto con otros IMAO, por el riesgo de inhibición de la MAO no-selectiva, que puede provocar crisis de hipertensión. Los inhibidores potentes de la CYP1A2 pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de RA (ej. Ciprofloxacino), por lo que deben administrarse con precaución. En los pacientes fumadores puede disminuir los niveles plasmáticos de RA por la inducción de la enzima metabolizadora CYP1A2. No parece necesario restringir la tiramina de la dieta en tratamientos con RA.

CONCLUSIONES

1. RA en monoterapia reduce de forma modesta los síntomas del Parkinson en etapas tempranas de la enfermedad (2-4 puntos *vs* placebo en la escala UPDRS que consta de 176 puntos). Asociada a levodopa en EP avanzada, reduce una media de 1 hora los períodos *off* en más del 50% de pacientes. Los datos de los estudios arrojan una diferencia *vs* placebo que está en el límite de la diferencia relevante.
2. El retraso atribuido en la progresión de los síntomas de EP es muy leve y es significativo sólo para RA 2 mg/día.
3. La ventaja de una administración diaria es real siempre que la dosis recomendada de selegilina no se haga en una misma toma; es necesario valorar si este hecho justifica un precio hasta 6 veces superior.
4. No existen estudios comparativos frente a otros anti-parkinsonianos, lo que, unido a su baja experiencia clínica, no permite establecer su lugar en la terapéutica.

Principio activo	Presentación comercial	Dosis diaria recomendada	Coste tratamiento/día
Rasagilina	Azilect® 1 mg - 30 comprimidos	1 mg	4,93 €
Selegilina	Plurimen®, Selegilina EFG® (5 mg - 20/50 comprimidos)	10 mg	0,64-0,87 €

Fuente: Nomenclator DIGITALIS. Noviembre 2006.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Azilect®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2005.
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe público Europeo de Evaluación (EPAR). Azilect®. <http://www.emea.eu>
3. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. Arch Neurol 2002; 59:1937-43.
4. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO Study. Arch Neurol 2005; 62:241-8.
5. Rascol O et al. Rasagiline as adjunct to levodopa in patient with Parkinson disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 2005; 365:947-54.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, González Alcázar A, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Paraplégicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-142-2000

NIPO: 352-00-029-6