

03/2007

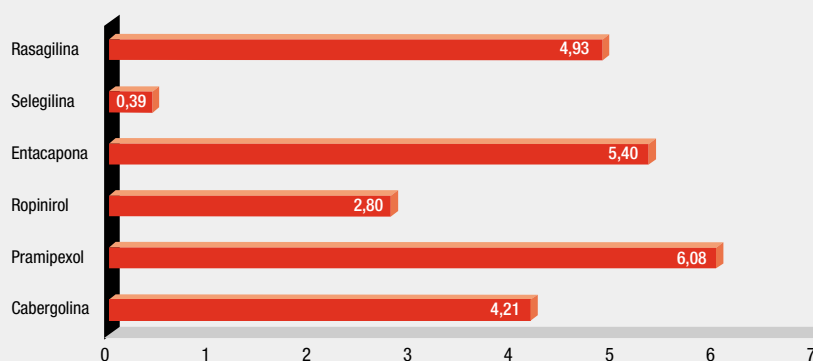
Rasagilina (Azilect®)

Solo sabemos que es 12 veces más caro que la selegilina

[-]	0	1	2	3	4	[+]
	NO VALORABLE, INFORMACIÓN INSUFICIENTE	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA	

- La rasagilina es un antiparkinsoniano relacionado química y farmacológicamente con la selegilina. Está indicado en monoterapia y como coadyuvante de la levodopa en pacientes con fluctuaciones motoras de final de dosis.
- Hay tres ensayos publicados frente a placebo. No hay estudios comparativos directos frente a otros antiparkinsonianos.
- Su perfil de seguridad parece similar al de otros agentes dopaminérgicos pero hay poca información al respecto.
- No hay datos que avalen un posible efecto neuroprotector. Se desconoce su eficacia y seguridad a largo plazo. La información disponible es insuficiente para establecer el papel de la rasagilina.

Coste diario del tratamiento (en euros)



Indicación terapéutica¹

Tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson, tanto en monoterapia o como coadyuvante de la levodopa en pacientes con fluctuaciones motoras de final de dosis.

Mecanismo de acción y farmacocinética

La rasagilina es un nuevo antiparkinsoniano IMAO-B relacionado química y farmacológicamente con la selegilina.

Se absorbe con rapidez por vía oral y alcanza la C_{max} a los 30 minutos, siendo la biodisponibilidad absoluta de una dosis única alrededor del 36%. Su absorción no se ve alterada por los alimentos, salvo aquéllos ricos en grasas, en cuyo caso puede reducirse. Se une a las proteínas plasmáticas en un 60-70% y experimenta una biotransformación casi completa en el hígado previamente a su excreción. Se elimina principalmente en forma metabolizada por la orina (62,6%) y las heces (21,8%), excretándose menos de un 1% en forma inalterada por la orina¹.

Posología y administración¹

Se administra por vía oral a dosis de 1 mg/día, con o sin levodopa. Puede tomarse con o sin alimentos. No es necesario modificar la dosis en ancianos².

Eficacia clínica

Se ha postulado (igual que para la selegilina) la existencia de un posible efecto neuroprotector, así como su eventual actividad sobre la progresión del Parkinson²⁻⁵. La mayoría de las fuentes, incluyendo la Agencia Europea del Medicamento, lo

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

consideran como una hipótesis no demostrada, que no debería de influir en la valoración del lugar en terapéutica de la rasagilina ni en las decisiones sobre su prescripción^{6,7}.

La eficacia de la rasagilina se ha estudiado fundamentalmente en tres ensayos clínicos. En uno de ellos se utilizó en monoterapia (estudio TEMPO^{8,9}) y, en otros dos, como coadyuvante de la levodopa (estudios PRESTO¹⁰ y LARGO¹¹).

El estudio TEMPO incluyó a 404 pacientes en estadios iniciales tratados en monoterapia, aunque algunos recibían anticolinérgicos. Se desarrolló en dos fases de 26 semanas cada una: la primera, rasagilina (1 ó 2 mg/d) frente a placebo⁸ y, la segunda, en la que los pacientes previamente tratados con placebo, recibieron rasagilina (2 mg)⁹. En la primera fase del estudio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el fármaco (1 ó 2 mg/d) y placebo en cuanto a la reducción media de la puntuación en la escala UPDRS. No obstante, la reducción observada fue < 3 puntos sobre el total posible de 176 puntos. También se observó un empeoramiento funcional más pronunciado en los pacientes en los que se retrasó 6 meses el inicio del tratamiento con rasagilina⁹.

En el estudio PRESTO, de 26 semanas de duración, se administró rasagilina (0,5 y 1 mg/d) o placebo a 472 pacientes con Parkinson como tratamiento coadyuvante de la levodopa. Se observó una reducción significativa en la duración de los períodos *off* frente a placebo, junto a un incremento significativo en la duración de los períodos *on* (funcionalidad relativamente buena). Sin embargo, parte del tiempo ganado en los períodos *on* en los pacientes tratados con la rasagilina (1 mg) (\approx 30%), se asoció a la aparición de discinesia^{3,10}. La función neurológica presentó cierta mejoría frente a placebo en pacientes tratados con rasagilina a partir de la sexta semana, si bien solo en algunos de los síntomas. En ningún caso, el tratamiento con rasagilina se asoció a mejoras significativas de la calidad de vida de los pacientes¹⁰.

El estudio LARGO, de 18 semanas de duración y realizado en 687 pacientes con Parkinson con fluctuaciones motoras en el período *off* durante al menos una hora diaria, incluye un comparador activo (entacapona), aunque no fue diseñado para realizar una comparación directa entre ambos medicamentos. La eficacia y seguridad de ambos fue similar.

Se han publicado dos estudios cuyo objetivo es establecer la seguridad del fár-

maco. En uno de ellos, de diseño similar al TEMPO, se observaron mejoras en la puntuación de la escala UPDRS para el grupo rasagilina (2 mg/d) frente a placebo¹². En el otro, como terapia coadyuvante de levodopa, no se observaron diferencias significativas en la eficacia entre la rasagilina y placebo¹³. En cualquier caso, ambos estudios son poco relevantes para valorar la eficacia del fármaco dado el pequeño tamaño de la muestra y su escasa duración.

En los ensayos clínicos realizados, las diferencias observadas de eficacia de la rasagilina se traducen a una mejora de 2-4 puntos respecto a un rango posible de 0-176 (escala UPDRS), lo que supondría cambios del 1-2% respecto al total. Por todo ello, la eficacia de la rasagilina frente a placebo podría considerarse limitada, sin que quede clara su posible significación clínica.

Reacciones adversas

La rasagilina es bien tolerada en general en los ensayos clínicos, siendo su perfil toxicológico similar al de otros agentes dopaminérgicos. Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia a su uso (>10%), han sido: cefaleas (como monoterapia) y discinesia (como terapia coadyuvante de levodopa). Con menor frecuencia (2-10%) también se ha descrito: astenia, náuseas, vómitos, dispepsia, dolor articular, abdominal, de espalda o de cuello, vértigos, depresión, conjuntivitis, síndrome pseudogripal, alucinaciones, alteraciones del sueño, pérdida de peso, anorexia, caídas accidentales, estreñimiento, distonía, erupciones cutáneas e hipotensión postural^{1,3,4,6,7,14,15}. En todo caso, la incidencia de efectos adversos varía según los diferentes ensayos clínicos.

La ausencia de estudios comparativos con otros agentes antiparkinsonianos, dificulta la realización de un perfil toxicológico frente a los mismos¹⁵.

Contraindicaciones y precauciones¹

No se recomienda su uso en niños ni adolescentes ya que no hay datos de eficacia y seguridad en esta población. Debe evitarse también en caso de insuficiencia hepática moderada y usarlo con precaución si la insuficiencia es leve.

Está contraindicada en casos de hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia hepática grave y en tratamiento concomitante con IMAO o petidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la sus-

pensión del tratamiento con rasagilina y el inicio del IMAO o petidina.

Interacciones

No se recomienda administrarla con simpatomiméticos o dextrometorfano. Se han comunicado reacciones graves tras su uso concomitante con ISRS, antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos e IMAO. No parece que la rasagilina (1 mg/d) presente problemas de interacción con preparados o alimentos que contengan tiramina, aunque este aspecto debería ser confirmado en otros estudios^{4,15}.

Lugar en la terapéutica

La levodopa (asociada a carbidopa) constituye la base del tratamiento en la mayoría de los casos de Parkinson⁶. La eficacia de la levodopa puede verse reducida con el tiempo y a largo plazo, pueden aparecer fluctuaciones motoras (fenómeno *on/off*) y/o discinesia. Como terapia coadyuvante de levodopa en estos casos, se han utilizado diversos agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina, lisurida, pergolida, pramipexol, ropinirol), o bien, selegilina, entacapona, tolcapona, amantadina o apomorfina^{2,3,6}. En los pacientes más jóvenes (<65 años), parece preferible la utilización de agonistas dopaminérgicos como tratamiento antiparkinsoniano inicial, debido a que estos agentes raramente se asocian a la aparición de discinesia. No obstante, con el tiempo, la totalidad de los pacientes precisará de tratamiento con levodopa^{3,6,16}.

No se dispone de estudios comparativos frente a otros agonistas dopaminérgicos u otros antiparkinsonianos en monoterapia o como coadyuvantes de levodopa en pacientes con Parkinson avanzado. Es destacable la ausencia de estudios frente a selegilina, fármaco relacionado con la rasagilina. Los datos de eficacia frente a placebo muestran unas mejoras muy discretas (1-2% en la escala UPDRS), sin que esté clara la relevancia clínica de estos hallazgos.

Presentaciones

(Azilect®) Tevapharma, Lundbeck España S.A. 1 mg 30 comprimidos 148,10 euros. Con receta médica.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre la rasagilina, disponible en: <http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/Inicio.htm>

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, Mª José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Gorriño, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal