

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasagilina Farmoz 1 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 1 mg de rasagilina (sob a forma de tartarato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos e redondos.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Rasagilina Farmoz é indicado em adultos para o tratamento da doença de Parkinson de origem idiopática em monoterapia (sem levodopa) ou em terapia adjuvante (com levodopa) em doentes com flutuações de fim de dose.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Posologia

A dose recomendada de rasagilina é de 1 mg (um comprimido de Rasagilina Farmoz) uma vez por dia, tomado com ou sem levodopa.

Idosos: Não são necessárias alterações de dose nos doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A rasagilina é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). O uso de rasagilina em doentes com compromisso hepático moderado deve ser evitado. Deve haver precaução no início do tratamento com rasagilina em doentes com compromisso hepático ligeiro. Em caso de progressão do compromisso hepático ligeiro para moderado, a administração de rasagilina deve ser interrompida (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não são necessárias precauções especiais em doentes com compromisso renal.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Rasagilina Farmoz em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Não existe utilização relevante de Rasagilina Farmoz na população pediátrica para a indicação de doença de Parkinson.

Modo de administração

Via oral. Rasagilina Farmoz pode ser tomado com ou sem alimentos.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Tratamento concomitante com outros inibidores da monoamino oxidase (MAO) (incluindo medicamentos ou produtos naturais sem prescrição, ex.: hipericão) ou petidina (ver secção 4.5). Devem decorrer, pelo menos, 14 dias entre a interrupção da rasagilina e o início do tratamento com inibidores da MAO ou petidina.

Compromisso hepático grave.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização concomitante de rasagilina com outros medicamentos

O uso concomitante de rasagilina e fluoxetina ou fluvoxamina deve ser evitado (ver secção 4.5).

Devem decorrer pelo menos 5 semanas entre a interrupção da fluoxetina e o início do tratamento com rasagilina. Devem decorrer pelo menos 14 dias entre a interrupção de rasagilina e o início do tratamento com fluoxetina ou fluvoxamina.

A utilização concomitante de rasagilina e dextrometorfano ou simpaticomiméticos, tais como os incluídos em descongestionantes nasais e orais, ou de medicamentos utilizados no tratamento da constipação contendo efedrina ou pseudoefedrina não é recomendada (ver secção 4.5).

Utilização concomitante de rasagilina e levodopa

Visto que a rasagilina potencia os efeitos da levodopa, as reações adversas da levodopa podem ser aumentadas e a discinesia preexistente exacerbada. A diminuição da dose de levodopa pode melhorar esta reação adversa.

Houve notificações de efeitos hipotensivos quando a rasagilina foi tomada concomitantemente com levodopa. Devido aos problemas existentes na marcha, os doentes com doença de Parkinson são particularmente vulneráveis às reações adversas da hipotensão.

Efeitos dopaminérgicos

Episódios de sonolência diurna excessiva (SDE) e de início súbito de sono (ISS)

A rasagilina pode causar sonolência diurna, sonolência e, ocasionalmente, em especial se utilizado com outros medicamentos dopaminérgicos, adormecimento durante atividades da vida quotidiana. Os doentes têm de ser informados sobre este efeito e aconselhados a tomarem precaução enquanto conduzem ou utilizam máquinas durante o tratamento com rasagilina. Os doentes que tenham manifestado sonolência e/ou um episódio de início súbito de sono, devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.7).

Distúrbios do Controlo de Impulsos (DCIs)

Podem ocorrer DCIs em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou tratamentos dopaminérgicos. Também foram recebidas notificações semelhantes de DCIs pós-comercialização com rasagilina. Os doentes devem ser regularmente monitorizados para o desenvolvimento de distúrbios do controlo de impulsos. Doentes e cuidadores devem tomar conhecimento dos sintomas comportamentais dos distúrbios do controlo de impulsos que foram observados em doentes tratados com rasagilina, incluindo casos de compulsões, pensamentos obsessivos, jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, comportamento impulsivo e gastos ou compras compulsivas.

#### Melanoma

Um estudo de coorte retrospectivo sugeriu haver um risco possivelmente aumentado de melanoma com a utilização de rasagilina, especialmente em doentes com uma duração de exposição mais prolongada à rasagilina e/ou com a dose cumulativa mais elevada de rasagilina. Qualquer suspeita de lesão cutânea deve ser avaliada por um especialista. Por conseguinte, os doentes devem ser aconselhados a procurar uma revisão médica no caso de se identificar uma nova lesão cutânea ou a alteração de uma lesão já existente.

#### Compromisso hepático

Deve haver precaução no início do tratamento com rasagilina em doentes com compromisso hepático ligeiro. O uso de rasagilina em doentes com compromisso hepático moderado deve ser evitado. Em caso de progressão do compromisso hepático ligeiro para moderado, a rasagilina deve ser interrompida (ver secção 5.2).

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

#### Inibidores da MAO

A rasagilina é contraindicada em associação com outros inibidores da MAO (incluindo medicamentos ou produtos naturais sem prescrição, ex.: hipericão) pois pode haver risco de inibição da MAO não seletiva o que pode levar a crises hipertensivas (ver secção 4.3).

#### Petidina

Foram relatadas reações adversas graves com o uso concomitante de petidina e inibidores da MAO incluindo também outro inibidor seletivo da MAO-B. A administração concomitante de rasagilina e petidina está contraindicada (ver secção 4.3).

#### Simpaticomiméticos

Foram relatadas interações medicamentosas com inibidores da MAO no uso concomitante de medicamentos simpaticomiméticos. Assim, tendo em consideração a atividade inibitória da MAO da rasagilina, o uso concomitante de rasagilina e simpaticomiméticos, tais como os incluídos em descongestionantes nasais e orais, ou medicamentos usados no tratamento da constipação contendo efedrina ou pseudoefedrina, não é recomendado (ver secção 4.4).

#### Dextrometorfano

Têm sido relatadas interações medicamentosas com a administração concomitante de dextrometorfano e inibidores não seletivos da MAO. Desta forma, e tendo em consideração a atividade inibitória da MAO da rasagilina, a administração concomitante de rasagilina e dextrometorfano não é recomendada (ver secção 4.4).

**Antidepressivos do tipo ISRS/ISRN/tricíclicos e tetracíclicos**

O uso concomitante de rasagilina e fluoxetina ou fluvoxamina deve ser evitado (ver secção 4.4).

Relativamente ao uso concomitante de rasagilina com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs)/ inibidores seletivos da recaptção da serotonina-norepinefrina (ISRNs) em ensaios clínicos ver secção 4.8.

Foram relatadas reações adversas graves com o uso concomitante de ISRSs, ISRNs, antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos e inibidores da MAO. Assim, tendo em consideração a atividade inibitória da MAO da rasagilina, os antidepressivos devem ser administrados com precaução.

**Agentes que afetam a atividade da CYP1A2**

Estudos de metabolismo in vitro indicaram o citocromo P450 1A2 (CYP1A2) como a principal enzima responsável pelo metabolismo da rasagilina.

**Inibidores da CYP1A2**

A coadministração da rasagilina e ciprofloxacina (um inibidor da CYP1A2) aumentou 83% a AUC da rasagilina. A coadministração da rasagilina e teofilina (um substrato da CYP1A2) não afetou a farmacocinética de qualquer das substâncias. Assim, inibidores potentes da CYP1A2 podem alterar os níveis plasmáticos da rasagilina e devem ser administrados com precaução.

**Indutores da CYP1A2**

Em doentes fumadores, há risco dos níveis plasmáticos de rasagilina poderem diminuir, devido à indução da enzima metabolizadora CYP1A2.

**Outras isoenzimas do citocromo P450**

Estudos in vitro demonstraram que a rasagilina numa concentração de 1µg/ml (equivalente a um nível que é 160 vezes a média da Cmax ~ 5,9-8,5 ng/ml nos doentes de Parkinson após 1 mg de rasagilina em doses múltiplas) não inibiu as isoenzimas do citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP4A. Estes resultados indicam que é pouco provável que as concentrações terapêuticas da rasagilina causem interferência clinicamente significativa com substratos destas enzimas (ver secção 5.3).

**Levodopa e outros medicamentos para a doença de Parkinson**

Nos doentes com doença de Parkinson, que fazem rasagilina como terapêutica adjuvante à levodopa em tratamento prolongado, não houve um efeito clinicamente significativo do tratamento com levodopa na depuração da rasagilina.

A administração concomitante de rasagilina e entacapone aumentou a depuração oral da rasagilina em 28%.

**Interação tiramina/rasagilina:** Resultados de 5 estudos de estimulação com tiramina (em voluntários e doentes com doença de Parkinson), juntamente com resultados de

monitorizações de pressão arterial, efetuadas em ambulatório, após as refeições (de 464 doentes tratados com 0,5 ou 1 mg/dia de rasagilina ou placebo como terapia adjuvante de levodopa durante 6 meses sem restrições de tiramina), e o facto de não haver interações de tiramina/rasagilina reportadas em estudos clínicos efetuados sem restrições de tiramina, indicam que a rasagilina pode ser usada com segurança sem restrições de tiramina na dieta.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de rasagilina em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de rasagilina durante a gravidez.

##### Amamentação

Os dados não clínicos indicam que a rasagilina inibe a secreção de prolactina e, portanto, pode inibir a lactação. Não é conhecido se a rasagilina é excretada no leite humano. É necessário precaução na administração de rasagilina a mulheres que estão a amamentar.

##### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito da rasagilina na fertilidade. Os dados não clínicos indicam que a rasagilina não tem efeitos na fertilidade.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A rasagilina pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas de forma considerável em doentes que apresentem sonolência/episódios de adormecimento súbito.

Os doentes devem ser advertidos quanto à condução de máquinas perigosas, incluindo veículos motorizados, até que estejam razoavelmente seguros de que a rasagilina não os afeta negativamente.

Os doentes em tratamento com rasagilina e que apresentem sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito, têm de ser informados de que devem deixar de conduzir ou participar em atividades nas quais a vigilância insuficiente poderá colocá-los, ou a outros, em risco de lesões graves ou morte (p. ex., utilizar máquinas) até que tenham experiência suficiente com a rasagilina e outros medicamentos dopaminérgicos para avaliarem se estes afetam adversamente ou não o seu desempenho mental e/ou motor.

Se tiverem um aumento da sonolência ou novos episódios de adormecimento durante as atividades da vida quotidiana (p. ex., ver televisão, passageiro num carro, etc.) em qualquer altura durante o tratamento, os doentes não devem conduzir ou participar em atividades potencialmente perigosas.

Os doentes não devem conduzir, utilizar máquinas ou trabalhar em locais altos durante o tratamento se tiverem tido antes sonolência e/ou adormeceram sem qualquer aviso antes da utilização de rasagilina

Os doentes devem ser advertidos sobre os possíveis efeitos aditivos dos medicamentos sedativos, álcool ou de outros depressores do sistema nervoso central (p. ex., benzodiazepinas, antipsicóticos, antidepressivos) em associação com a rasagilina, ou quando tomam concomitantemente medicamentos que aumentam os níveis plasmáticos da rasagilina (p. ex., ciprofloxacina) (ver secção 4.4).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos em doentes com doença de Parkinson as reações adversas notificadas com mais frequência foram:

cefaleias, depressão, vertigens e gripe (influenza e rinite) em monoterapia; discinesia, hipotensão ortostática, quedas, dor abdominal, náuseas e vômitos e boca seca na terapêutica adjuvante com levodopa; dor musculoesquelética, como lombalgia e dor de pescoço e artralgia nos dois regimes. Estas reações adversas não estavam associadas a uma taxa elevada de descontinuação do fármaco.

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão indicadas abaixo nas Tabelas 1 e 2, de acordo com a classe de sistema de órgãos e frequência, utilizando as convenções seguintes: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

##### Monoterapia

A lista tabelada seguinte inclui reações adversas que foram relatadas com incidência mais elevada em estudos controlados com placebo em doentes que receberam 1 mg/dia de rasagilina

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações		Influenza		
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Carcinoma cutâneo		
Doenças do sangue e do sistema linfático		Leucopenia		
Doenças do sistema imunitário		Alergia		
Doenças do metabolismo e da nutrição			Apetite diminuído	

APROVADO EM  
07-01-2022  
INFARMED

Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão, Alucinações*		Distúrbios do controlo de impulsos
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias		Acidente vascular cerebral	Síndrome da serotonina*, episódios de sonolência diurna excessiva (SDE) e de início súbito de sono (ISS)*
Afeções oculares		Conjuntivite		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens		
Cardiopatias		Angina de peito	Enfarte do miocárdio	
Vasculopatias				Hipertensão*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Rinite		
Doenças gastrointestinais		Flatulência		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Dermatite	Erupção cutânea vesículo-bolhosa	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor musculoesquelética Dor no pescoço Artrite		
Doenças renais e urinárias		Urgência urinária		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Febre Mal-estar		
*Ver secção sobre Descrição de reações adversas seleccionadas				

#### Terapia adjuvante

A lista tabelada seguinte inclui reações adversas que foram relatadas com incidência mais elevada em estudos controlados com placebo em doentes que receberam 1 mg/dia de rasagilina.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Melanoma cutâneo*	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Apetite diminuído		
Perturbações do foro psiquiátrico		Alucinações* Sonhos anormais	Confusão	Distúrbios do controlo de impulsos*
Doenças do sistema nervoso	Discinesia	Distonia Síndrome do túnel cárpico Perturbação do equilíbrio	Acidente vascular cerebral	Síndrome da serotonina*, episódios de sonolência diurna excessiva (SDE) e de início súbito de sono (ISS)*
Cardiopatias			Angina de peito	
Vasculopatias		Hipotensão ortostática*		Hipertensão*
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal, Obstipação, Náuseas e vómitos, Boca seca		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos*		Artralgia Dor no pescoço		
Exames complementares de diagnóstico		Redução do peso		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda		
*Ver secção sobre Descrição de reações adversas seleccionadas				

Descrição de reações adversas seleccionadas

#### Hipotensão ortostática

Em estudos clínicos controlados com placebo, sob ocultação, foi notificada hipotensão ortostática grave num indivíduo (0,3%) no braço da rasagilina (estudos da terapêutica adjuvante), nenhum no braço do placebo. Os dados dos ensaios clínicos sugerem também que a hipotensão ortostática ocorre mais frequentemente nos primeiros dois meses do tratamento com rasagilina e tende a diminuir com o tempo.

#### Hipertensão

A rasagilina inibe seletivamente a MAO-B e não está associada a um aumento da sensibilidade à tiramina na dose indicada (1 mg/dia). Em estudos clínicos controlados com placebo, sob ocultação (monoterapia e terapêutica adjuvante), não foi notificada hipertensão grave em nenhum dos indivíduos do braço da rasagilina. No período pós-comercialização, foram notificados casos de pressão sanguínea elevada, incluindo casos graves raros de crise hipertensiva associada à ingestão de quantidades desconhecidas de alimentos ricos em tiramina, em doentes tratados com rasagilina. No período pós-comercialização, verificou-se um caso de pressão sanguínea elevada num doente a utilizar o vasoconstritor oftálmico cloridrato de tetra-hidrozolina concomitantemente com o uso de rasagilina.

#### Distúrbios do controlo de impulsos

Foi notificado um caso de hipersexualidade no estudo em monoterapia, controlado com placebo. Os seguintes foram notificados durante a exposição pós-comercialização com frequência desconhecida: compulsões, compras compulsivas, dermatilomania, síndrome de desregulação da dopamina, distúrbio do controlo de impulsos, comportamento impulsivo, cleptomania, roubo, pensamentos obsessivos, distúrbio obsessivo-compulsivo, estereotipia, jogo, jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, distúrbio psicosssexual, comportamento sexualmente inadequado. Metade dos casos notificados de DCI foram avaliados como graves. Um único caso dos casos notificados não tinha recuperado na altura em que foram notificados.

#### Episódios de sonolência diurna excessiva (SDE) e de início súbito de sono (ISS)

Pode ocorrer sonolência diurna excessiva (hipersónia, letargia, sedação, crises de sono, sonolência, início súbito de sono) em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou com outros tratamentos dopaminérgicos. Foi notificado um padrão semelhante de sonolência diurna excessiva na pós-comercialização com a rasagilina. Foram notificados casos de doentes, tratados com rasagilina e outros medicamentos dopaminérgicos, que adormeceram durante atividades da vida quotidiana. Embora muitos destes doentes comunicassem sonolência durante o tratamento com rasagilina e outros medicamentos dopaminérgicos, alguns reconheceram que não tinham tido quaisquer sinais de aviso como por exemplo, sonolência excessiva e consideraram que estavam alertas imediatamente antes do acontecimento. Alguns destes acontecimentos foram notificados mais de 1 ano depois do início do tratamento.

#### Alucinações

A doença de Parkinson está associada a sintomas de alucinações e confusão. Na experiência pós-comercialização, estes sintomas também foram observados em doentes de Parkinson tratados com rasagilina.

#### Síndrome da serotonina

Os ensaios clínicos com rasagilina não permitiram o uso concomitante de fluoxetina ou fluvoxamina com rasagilina, mas foram permitidos os seguintes antidepressivos e dosagens nos ensaios com rasagilina: amitriptilina  $\leq$  50 mg/dia, trazodona  $\leq$  100 mg/dia, citalopram  $\leq$  20 mg/dia, sertralina  $\leq$  100 mg/dia e paroxetina  $\leq$  30 mg/dia (ver secção 4.5).

No período pós-comercialização, foram relatados casos de síndrome serotoninérgica associados a agitação, confusão, rigidez, pirexia e mioclonia, por doentes tratados com antidepressivos, meperidina, tramadol, metadona ou propoxifeno concomitantemente com rasagilina.

#### Melanoma maligno

A incidência de melanoma cutâneo em estudos clínicos controlados com placebo foi de 2/380 (0,5%) no grupo da terapêutica com rasagilina na dose de 1 mg associada a levodopa vs. uma incidência de 1/388 (0,3%) no grupo do placebo. Foram notificados outros casos de melanoma maligno durante o período de pós-comercialização. Estes casos foram considerados graves em todas as notificações.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao Infarmed, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## 4.9 Sobredosagem

### Sintomas

Os sintomas notificados após sobredosagem de rasagilina com doses entre 3 mg e 100 mg incluíam hipomania, crise hipertensiva e síndrome serotoninérgica.

A sobredosagem pode estar associada à inibição significativa tanto da MAO-A como da MAO-B.

Num estudo de dose única, voluntários saudáveis receberam 20 mg/dia e num estudo de 10 dias, voluntários saudáveis receberam 10 mg/dia. As reações adversas foram ligeiras ou moderadas e não estiveram relacionadas com o tratamento com rasagilina. Num estudo de titulação da dose, em doentes em tratamento prolongado com levodopa, tratados com 10 mg/dia de rasagilina, houve relatos de reações adversas cardiovasculares (incluindo hipertensão e hipotensão postural) que recuperaram após a descontinuação do tratamento. Estes sintomas assemelham-se aos observados com os inibidores não seletivos da MAO.

### Tratamento

Não há antídoto específico. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados e deve ser instituída terapêutica sintomática e de suporte adequada.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos anti-Parkinsonianos, inibidores da monoamino oxidase-B, código ATC: N04BD02

#### Mecanismo de ação

A rasagilina demonstrou ser um potente e irreversível inibidor seletivo da MAO-B, que pode causar um aumento nos níveis de dopamina extracelulares no estriado. O elevado nível de dopamina e subsequente aumento da atividade dopaminérgica parecem mediar os efeitos benéficos da rasagilina observados nos modelos de disfunção motora dopaminérgica.

O 1-aminoindano é um metabolito principal ativo e não é inibidor da MAO-B.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia da rasagilina foi estabelecida em três estudos: no estudo I como monoterapia e como terapia adjuvante da levodopa nos estudos II e III.

#### Monoterapia

No estudo I, 404 doentes foram randomizados para placebo (138 doentes), rasagilina 1 mg/dia (134 doentes) ou rasagilina 2 mg/dia (132 doentes) e foram tratados durante 26 semanas, não tendo sido utilizado um comparador ativo.

Neste estudo, a medida de eficácia primária foi a alteração da linha de base na pontuação total da Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, partes I-III). A diferença entre a alteração média da linha de base na semana 26/final (LOCF, Last Observation Carried Forward) foi estatisticamente significativa (UPDRS, partes I-III: para rasagilina 1 mg comparada com o placebo -4,2, 95% CI [-5,7, -2,7];  $p < 0,0001$ ; para rasagilina 2 mg comparada com o placebo -3,6, 95% CI [-5,0, -2,1];  $p < 0,0001$ ), UPDRS Motora, parte II: para rasagilina 1mg comparada com o placebo -2,7, 95% CI [-3,87, -1,55];  $p < 0,0001$ ; para rasagilina 2 mg comparada com o placebo -1,68, 95% CI [-2,85, -0,51],  $p = 0,0050$ ). O efeito foi evidente, apesar da sua magnitude ter sido modesta na população de doentes com a doença ligeira. Houve um efeito significativo e benéfico na qualidade de vida (como avaliado pela escala PD-QUALIF).

#### Terapia adjuvante

No estudo II, os doentes foram randomizados para receber placebo (229 doentes), rasagilina 1 mg/dia (231 doentes) ou o inibidor da catecol-O-metil transferase (COMT), entacapone, 200 mg (227 doentes), tomados juntamente com doses programadas de levodopa (LD)/inibidor da descarboxilase e foram tratados durante 18 semanas. No estudo III, os doentes foram randomizados para receber placebo (159 doentes), rasagilina 0,5 mg/dia (164 doentes) ou rasagilina 1 mg/dia (149 doentes), e foram tratados durante 26 semanas.

Em ambos os estudos, a medida de eficácia primária foi a alteração da linha de base no período de tratamento para o número médio de horas que foram passadas em estado "OFF" durante o dia (determinado a partir dos diários de 24h dos doentes completados nos 3 dias anteriores a cada visita de avaliação).

No estudo II, a diferença média no número de horas passadas no estado "OFF" comparado com o placebo foi de -0,78h, 95% CI [-1,18, -0,39],  $p = 0,0001$ . A diminuição média diária total no tempo "OFF" foi similar no grupo de entacapone (-

0,80h, 95% CI [-1,20, -0,41],  $p < 0,0001$ ) e no observado no grupo de rasagilina 1 mg. No estudo III, a diferença média comparada com o placebo foi de -0,94h, 95% CI [-1,36, -0,51],  $p < 0,0001$ . Houve também uma melhoria estatisticamente significativa relativamente ao placebo com o grupo da rasagilina 0,5 mg, ainda que a magnitude da melhoria tenha sido menor. A robustez dos resultados para o endpoint de eficácia primária foi confirmada por uma bateria de modelos estatísticos adicionais e foi demonstrada em três coortes (ITT, por protocolo e completados).

As medidas de eficácia secundária incluem a avaliação global da melhoria pelo avaliador, pela pontuação na subescala Activities of Daily Living (ADL) em estado "OFF" e UPDRS motora em estado "ON". A rasagilina produziu um benefício estatisticamente significativo quando comparada com o placebo.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A rasagilina é rapidamente absorvida, atingindo o pico de concentração plasmática ( $C_{max}$ ) em aproximadamente 0,5 horas. A biodisponibilidade absoluta de uma dose única de rasagilina é cerca de 36%. Os alimentos não alteram o  $T_{max}$  da rasagilina, embora a  $C_{max}$  e a exposição (AUC) diminuam cerca de 60% e 20%, respetivamente, quando o fármaco é administrado juntamente com uma refeição de elevado teor lipídico. Como a AUC não é substancialmente afetada, a rasagilina pode ser administrada com ou sem alimentos.

### Distribuição

O volume médio de distribuição após uma dose única intravenosa de rasagilina é de 243 l. A ligação às proteínas plasmáticas após uma dose oral única de  $^{14}C$ -rasagilina é de aproximadamente 60 a 70%.

### Biotransformação

A rasagilina sofre uma biotransformação quase completa ao nível do fígado, antes de ser excretada. O metabolismo da rasagilina processa-se por duas vias principais: N-desalquilação e/ou hidroxilação para formar: 1-aminoindano, 3-hidroxi-N-propargil-1-aminoindano e 3-hidroxi-1-aminoindano.

Ensaio experimentais *in vitro* indicam que ambas as vias do metabolismo da rasagilina são dependentes do sistema do citocromo P450, com a CYP1A2 como principal isoenzima envolvida neste metabolismo. A conjugação da rasagilina e dos seus metabolitos foi considerada como sendo a principal via de eliminação para formar glucoronidos. Experiências *ex vivo* e *in vitro* demonstram que a rasagilina não é um inibidor nem indutor das principais enzimas do CYP450 (ver secção 4.5).

### Eliminação

Após uma administração oral de  $^{14}C$ -rasagilina, a eliminação ocorreu principalmente por via urinária (62,6%) e secundariamente por via fecal (21,8%) com uma recuperação total de 84,4% da dose num período de 38 dias. Menos de 1% de rasagilina foi excretado inalterado na urina.

### Linearidade/Não-linearidade

A farmacocinética da rasagilina é linear com doses superiores ao intervalo 0,5-2 mg em doentes com doença de Parkinson. A sua semivida terminal é de 0,6-2h.

### Compromisso hepático

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, a AUC e Cmax sofreram um aumento de 80% e 38%, respetivamente. Em indivíduos com compromisso hepático moderado, a AUC e Cmax aumentaram 568% e 83%, respetivamente (ver secção 4.4).

#### Compromisso renal

As características farmacocinéticas da rasagilina em indivíduos com compromisso renal ligeiro (Clcr 50-80 ml/min) e moderado (Clcr 30-49 ml/min) são semelhantes às que se observam em indivíduos saudáveis.

#### Idosos

A idade tem pouca influência na farmacocinética da rasagilina nos idosos (> 65 anos) (ver secção 4.2).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade, reprodução e desenvolvimento.

A rasagilina não apresentou um potencial genotóxico in vivo e em vários sistemas in vitro utilizando bactérias ou hepatócitos. Na presença de ativação metabólica, a rasagilina induziu um aumento de aberrações cromossómicas em concentrações com citotoxicidade excessiva que são inatingíveis nas condições de uso clínico.

A rasagilina não foi carcinogénica em ratos com exposição sistémica 84-339 vezes a exposição plasmática esperada em seres humanos a 1 mg/dia. Em ratinhos, incidências aumentadas de adenoma brônquico/alveolar combinado e/ou carcinoma foram observadas em exposições sistémicas 144-213 vezes a exposição plasmática esperada em seres humanos a 1 mg/dia.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Celulose microcristalina siliciada  
Croscarmelose sódica  
Ácido esteárico

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

24 meses.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionadas em blisters de PA/Alu/PVC-Alu contendo 3, 10, 28, 30 ou 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal, S.A..  
Rua da Tapada Grande, 2  
Abrunheira  
2710-89 Sintra  
Portugal

### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 5668975 no INFARMED I.P. (apresentação de 10 comprimidos)  
Registo nº 5669007 no INFARMED I.P. (apresentação de 28 comprimidos)  
Registo nº 5669015 no INFARMED I.P. (apresentação de 30 comprimidos)

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13.11.2015  
Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 04.11.2020

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO