

ROTIGOTINA PARA EL PARKINSON

Emma Zardain Tamargo.

CIM

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON^{1,2}

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo con pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra cerebral. Se caracteriza por la lenta aparición, de modo asimétrico, de lentitud de movimientos (bradicinesia), rigidez, temblor en reposo, alteración del reflejo postural. Además, hay numerosas manifestaciones tanto motoras como cognitivas, autonómicas y sensoriales. No se conoce la causa y la enfermedad es lentamente progresiva. Las complicaciones más importantes de la EP a largo plazo, son las alteraciones motoras (fluctuaciones o periodos on-off y discinesias o movimientos involuntarios anormales) y las alteraciones del comportamiento.

El tratamiento farmacológico de la EP es sintomático y alrededor del 70% de los pacientes lo necesitarán a los dos años de inicio de la enfermedad. La base del tratamiento del parkinson es mejorar la transmisión dopaminérgica, directamente con levodopa+inhibidores de la dopa-descarboxilasa o con agonistas dopaminérgicos, como *ropinirol*, derivados ergóticos (*bromocriptina*, *cabergolina*, *lisurida*, *pergolida*), *pramipexol*, *amantadina* y *apomorfina*. También se puede actuar indirectamente, inhibiendo los enzimas de degradación de la dopamina, con IMAO-B selectivos (este enzima es responsable de aproximadamente el 80% de la degradación cerebral de dopamina), como *selegilina* y *rasagilina*; inhibidores de la COMT como *tolcapona* y *entacapona*. Además se usan anticolinérgicos centrales (*trihexifenidilo*, *biperideno*, *prociclidina*) para controlar los síntomas motores, la salivación y sudor.

En la fase avanzada, después de varios años (entre 5 y 10) de eficacia del tratamiento con levodopa, la mayoría de pacientes vuelven a empeorar, apareciendo cambios que requieren importantes modificaciones en el tratamiento. El paciente, que hasta entonces había obtenido una mejoría notable, y sobre todo estable, percibe que por momentos se agudizan los síntomas de la enfermedad (períodos 'off'), no obstante, durante una gran parte del día, puede encontrarse bien (periodos

'on'). Los períodos 'off' y 'on' alternan, y entonces se dice que presenta fluctuaciones. Además de estas oscilaciones de la clínica parkinsoniana, durante los períodos 'on' aparecen discinesias, siendo corea (o discinesias hiperkinéticas) y distonía lo más frecuente.

La pérdida de eficacia de la medicación configura una etapa de la enfermedad más grave y compleja, fisiopatológicamente mal conocida, y de tratamiento menos eficaz. Las fluctuaciones y discinesias cambian sustancialmente la clínica de la EP durante el tratamiento prolongado con levodopa y pueden ser muy difíciles de controlar. En fases avanzadas, las discinesias son inseparables de los efectos antiparkinsonianos, de modo que si aparecen y se reduce la levodopa para paliarlas, es a expensas de un empeoramiento del parkinsonismo. Entacapona y rasagilina, y también pergolida, pramipexol, ropinirol y tolcapona pueden usarse para reducir los periodos off. La amantadina puede mejorar las discinesias². Actualmente se debate la seguridad de *pergolida* y *cabergolina*, a raíz de la retirada del primero en USA como consecuencia del riesgo elevado de daños valvulares cardíacos.³

La EP se trata también quirúrgicamente (palidotomía, estimulación palidal o subtalámica), en pacientes con enfermedad avanzada, discinesias y fluctuaciones, en los que han fracasado las estrategias farmacológicas. La estimulación cerebral profunda puede mejorar la función motora, reducir los periodos off, las discinesias y el uso de medicación.

ROTIGOTINA PARA EL PARKINSON. INDICACIONES⁴

La rotigotina es un agonista dopaminérgico sobre los receptores cerebrales D1, D2, D3 del núcleo caudado-putamen. Está indicada para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial del parkinson idiopático, como monoterapia o a lo largo de la enfermedad, en combinación con levodopa, cuando se reduce o fluctúa el efecto de ésta (fenómeno on-off).

FARMACOCINÉTICA Y POSOLOGIA⁴

Aunque la rotigotina es activa por vía oral, tiene aclaramiento muy alto y duración de efecto

relativamente corta, por lo que se utiliza por vía transdérmica. Aproximadamente el 45% de la dosis de rotigotina del parche se libera y se absorbe a través de la piel, las concentraciones de equilibrio se alcanzan después de 1-2 días de aplicación y continúan estables con aplicación diaria de parches que se mantienen 24 h. La concentración plasmática de rotigotina es proporcional a la dosis entre 2 mg y 16 mg/24h. El 71% de la dosis se excreta por vía renal. La vida media terminal es de 5-7 horas.

EP inicial: Comenzar con 2 mg/día, con incrementos semanales de 2 mg/día hasta un máximo de 8 mg/día. La dosis efectiva se suele alcanzar en 3-4 semanas, en general con 6-8 mg/día.

EP avanzada: Comenzar con 4 mg/día incrementando semanalmente hasta una dosis efectiva máxima de 16 mg/día.

El parche de rotigotina se aplica sobre piel limpia, seca y sana, una vez al día, aproximadamente a la misma hora cada día, sustituyéndolo por otro cada 24h, en un lugar de aplicación diferente, rotando las zonas, del lado derecho al izquierdo y de la parte superior a la inferior del cuerpo. Se debe evitar aplicar en la misma zona antes de 15 días.

Si se olvida la aplicación o se desprende antes de tiempo, se aplicará un nuevo parche para el tiempo restante hasta el próximo. Dosis mayores de 8 mg/día se pueden alcanzar combinando parches de distinta dosificación. Los parches no se deben cortar.

La retirada del tratamiento debe ser gradual, disminuyendo la dosis diaria en 2mg/24 horas, preferentemente en días alternos, hasta suprimir totalmente la administración.

No es necesario ajustar la dosis en *insuficiencia hepática* leve o moderada. Se recomienda precaución en insuficiencia grave: no se ha investigado el uso de rotigotina en estos pacientes y en caso de empeoramiento de la insuficiencia se debe disminuir la dosis.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis, pero durante el empeoramiento agudo de la función renal también se puede producir acumulación inesperada de rotigotina.

EFICACIA⁴⁻⁸

Para su autorización por la EMEA (European Medicines Agency) se presentaron dos ensayos clínicos multicéntricos aleatorios, doble ciego y controlados con placebo en grupos paralelos, en pacientes con EP inicial. Ambos estudios midieron puntuaciones antes y después del tratamiento usando la escala UPDRS que evalúa la capacidad del paciente para las actividades diarias y los sistemas motores de la EP. Se definió como respondedor, al paciente con 20% o más de reducción en la puntuación UPDRS total inicial.

En el primer estudio 277 pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir rotigotina (2-6 mg/24h) o placebo. Los pacientes recibieron tratamiento a la dosis óptima durante 6 meses. Respondieron 48% pacientes con rotigotina y 19% con placebo. La mejoría

fue de -3,98 puntos de media con rotigotina y el grupo con placebo empeoró una media de +1,31 puntos.

En el segundo estudio, 561 pacientes con EP inicial recibieron aleatoriamente rotigotina (2-8mg/24h), ropinirol (0,75-max. 24 mg/día) o placebo. Respondieron al tratamiento (mejoría del 20% sobre la puntuación UPDRS inicial) el 52% de los pacientes con rotigotina, 68% con ropinirol y 30% con placebo. La mejoría media en la escala UPDRS respecto a puntuaciones iniciales fue de -6,83 puntos para rotigotina respecto a -10,78 para ropinirol y -2,33 para el placebo, por lo que se concluyó que el ropinirol era mejor que rotigotina.

Los datos de la continuación en abierto de ambos estudios permitieron observar la permanencia del efecto de la rotigotina durante 12-18 meses de tratamiento.

Se realizaron también dos estudios doble ciego en pacientes con EP avanzada, en asociación con levodopa, siendo el principal criterio de valoración la duración de los periodos "off". La eficacia se determinó según la respuesta al tratamiento y mejoría absoluta del tiempo pasado en "off". En un estudio 113 pacientes recibieron rotigotina hasta un máximo de 8mg/día, 109 pacientes rotigotina hasta 12 mg/día y 119 placebo, todos ellos se mantuvieron en su dosis óptima durante 6 meses. Hubo mejoría de al menos 30% en el 57% de los pacientes con 8 mg/día de rotigotina, en el 55% de los que recibieron 12mg/día, y en el 34% de los que recibieron placebo. La media de reducción de los periodos off fue de 2,7h y 2,1h con rotigotina respectivamente y de 0,9h con placebo.

Otro ensayo doble ciego referido en la ficha técnica, probó rotigotina (máximo 16mg/día, 201 pacientes), pramipexol (200 pacientes, máximo 4,5 mg/día) y placebo (100 pacientes). Los pacientes se mantuvieron con la dosis óptima 4 meses, al final, se observó mejoría (de al menos 30%) en 60% de los pacientes con rotigotina, en 67% de los que recibieron pramipexol, y en el 35% de los que recibieron placebo. La reducción media del tiempo en off fue significativamente distinta: 2,5 horas con rotigotina, 2,8 horas con pramipexol y 0,9 con placebo.

INTERACCIONES⁴

Los *antagonistas dopaminérgicos* (neurolépticos, metoclopramida) tienen una acción opuesta a rotigotina y disminuyen su eficacia. Por ello, no se debe administrar neurolépticos como antieméticos a pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos.

Análogamente, la administración con *levodopa* puede potenciar reacciones adversas dopaminérgicas produciendo o empeorando la discinesia, alucinaciones y edema periférico.

Puede haber suma de efectos con *depresores del SNC* y *alcohol*.

EFFECTOS ADVERSOS⁴

Al inicio del tratamiento pueden producirse efectos adversos dopaminérgicos: náuseas, vómitos, que suelen ser transitorios. Aunque en ensayos clínicos la

incidencia de hipotensión ortostática con rotigotina fue similar al placebo, los agonistas dopaminérgicos pueden alterar el control de la presión arterial, por lo que se recomienda vigilarla especialmente al inicio del tratamiento.

En más del 10% de los pacientes tratados se produjeron náuseas, mareos, somnolencia y alteraciones dermatológicas (como rojez, picor) en el sitio de aplicación (más del 40% de los pacientes de un ensayo clínico). Otros efectos adversos frecuentes (producidos en $\geq 1\%$ y $< 10\%$ de pacientes): alucinaciones auditivas o visuales, discinesia, hipotensión, pruebas funcionales hepáticas anormales, caídas, sarpullido, hinchazón de piernas y brazos, vómitos, diarrea o estreñimiento, debilidad, confusión, sueños extraños, insomnio, pérdida de peso, sudoración, cefalea, pirosis, boca seca. Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$ pacientes): sueño repentino, trastornos psicóticos, casos de juego patológico y aumento de la libido, pulso irregular, taquicardia, palpitaciones, hipo o hipertensión, trastornos visuales, alteraciones del equilibrio o de la marcha, temblor, picor generalizado, ansiedad, trastornos del sueño, pérdida de la memoria, entumecimiento, hinchazón de articulaciones, impotencia, tos, hipo. Raramente ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$) se han descrito convulsiones, pérdida de conciencia, taquicardia supraventricular.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES^{4,9}

Neupro® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a rotigotina o a excipientes del parche. Como contiene aluminio, el parche debe retirarse antes de realizar pruebas de imagen por resonancia magnética o cardioversión, para evitar quemaduras. Evitar la aplicación de calor externo en la zona del parche (luz solar excesiva, compresas o baños calientes o sauna).

Por su acción dopaminérgica, puede interferir la regulación de la presión arterial produciendo hipotensión ortostática, precaución especialmente al inicio del tratamiento.

Vigilar la aparición de somnolencia o sopor que puede ser repentino, si sucede, puede requerir reducir la dosis o suspender el tratamiento. Advertir de esta posibilidad si el paciente conduce o maneja maquinaria peligrosa.

Se ha descrito la aparición de alucinaciones, por lo que debe informarse a los pacientes al respecto.

Interrumpir el uso del parche si se observa una reacción cutánea generalizada asociada (exantema alérgico macular, papular, prurito).

Evitar la retirada brusca del tratamiento: con otros dopaminérgicos se ha descrito síndrome neuroléptico maligno por supresión.

EMBARAZO Y LACTANCIA⁴

No hay datos del uso de rotigotina en embarazadas, en algunas especies animales se ha visto embriotoxicidad a dosis maternotóxicas y el

riesgo potencial para humanos es desconocido. No usar en embarazadas.

La rotigotina disminuye la secreción de prolactina y puede inhibir la lactancia. Pasa a leche en ratas, pero se desconoce si sucede en humanos por lo que se recomienda interrumpir la lactancia.

ESPECIALIDADES

Neupro® 4 mg/24h, 6 mg/24h, 8 mg/24h, envases de 28 parches transdérmicos de tipo matricial; envase de inicio 2mg-4mg-6mg-8 mg/24h, envase 7x4 de 28 parches. Presentaciones financiadas por el SNS, aportación reducida.

Neupro® 2 mg/24h, envase de 7 parches, presentación excluida de la oferta del SNS.

Conservación: mantener por debajo de 25°C.

CONCLUSIONES

Para la EP inicial, la rotigotina transdérmica fue superior al placebo en ensayos clínicos aleatorios y controlados, sin embargo en comparación con ropinirol o pramipexol, no se demostró que fuera mejor.

La aplicación transdérmica puede ser conveniente en pacientes con disfagia, pero el supuesto beneficio del mantenimiento de niveles plasmáticos más uniformes no ha sido demostrado clínicamente.

Se necesitan más estudios para determinar si la rotigotina transdérmica puede reducir la aparición de movimientos involuntarios y fluctuaciones motoras en la EP, previniendo la estimulación pulsátil de dopamina asociada con levodopa y otros agonistas dopaminérgicos. Asimismo, dada su reciente introducción en terapéutica, hacen falta estudios de seguridad a largo plazo.

Bibliografía

1. Enfermedad de Parkinson. Guía terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología. 2004. En: <http://www.scn.es/sp/form/guias/park/Parkinson.htm>. Acceso 22-03-07
2. Pahwa R, Factor DO, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, et al. Practice parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. En: <http://www.neurology.org/cgi/reprint/66/7/983>. Acceso 1-03-07
3. US FDA Center of Drug Evaluation & Research: FDA Public Health Advisory Pergolide (marketed as Permax®). En: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/pergolide.htm>. Acceso 30-03-07
4. Neupro®. Ficha técnica o resumen de las características del producto. En: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/H-626-PI-es.pdf>. Acceso 22-03-07
5. Neupro®. European Public Assessment. Scientific Discussion. En: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/062606en6.pdf>. Acceso 22-03-07
6. Informe público europeo de evaluación (EPAR) Neupro®. Resumen EPAR para el público en general. En: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/062606es1.pdf>. Acceso 22-03-07
7. UK Medicines Information. Rotigotine. New medicines profile, 2006; 06/09. En: <http://www.nelm.nhs.uk/Documents/RotigotineNMP0706.pdf?id=567828>. Acceso 22-03-07
8. Regional Drug & Therapeutics Centre. Rotigotine. New drug evaluation, Dec 2006, n°80. En: http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_80_Rotigotine.pdf. Acceso 22-03-07
9. Dispositifs transdermiques contenant de l'aluminium: risques de brûlures. Prescrire 2007; 27(281): 191-2

Centro de Información de Medicamentos

COLEGIO OFICIAL DE FARMACEUTICOS DE ASTURIAS C/ Campomanes, 24 - 1º OVIEDO 33008

Telf. 985 21 21 76 - FAX 985 22 76 76 • e mail: cimo@redfarma.org

• Consultas: Lunes a Viernes de 8h. a 14h. y de 16h. a 18h.