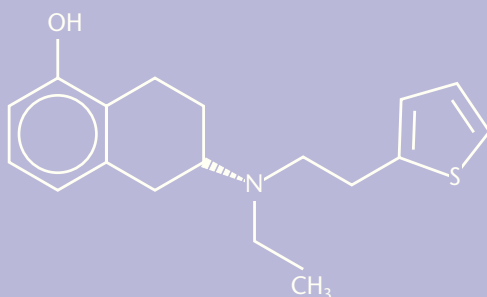


Rotigotina

Monoterapia de la enfermedad de Parkinson

La Agencia Europea del Medicamento aprobó, el pasado mes de marzo, el uso del parche transdérmico de rotigotina para el tratamiento en monoterapia de la enfermedad de Parkinson. La rotigotina es un agonista dopaminérgico no ergolínico formulado como sistema de liberación en forma de parche. El parche se aplica en la piel una vez al día y proporciona una dosis continua del fármaco al organismo durante 24 h.



Desarrollo farmacológico

La rotigotina es un agonista dopaminérgico D3/D2/D1 no ergolínico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Parece que su efecto favorable se debe a la activación de los receptores D3, D2 y D1 del caudado-putamen en el cerebro.

El tratamiento con rotigotina está indicado en el inicio de los signos y síntomas de la primera etapa de la enfermedad de Parkinson idiopática.

La eficacia de la rotigotina en el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática se evaluó en un programa de desarrollo farmacológico internacional que consistió en dos estudios fundamentales, paralelos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Estos estudios se realizaron en pacientes que no recibían tratamiento concomitante con un agonista dopaminérgico y que o no habían recibido previamente tratamiento con L-dopa o que lo habían recibido durante menos de 6 meses. El criterio de valoración principal se basó en la suma de la puntuación del componente de actividades de la vida diaria (ADL) más el componente de la exploración motora de la escala de puntuación unificada para la enfermedad de Parkinson (UPDRS).

La eficacia se determinó según la respuesta del paciente al tratamiento en términos de mejoría absoluta, atendiendo a la suma de las puntuaciones de las secciones de ADL y UPDRS.

La enfermedad de Parkinson es un desorden neurológico del sistema motor de causa todavía desconocida y en constante investigación. Se trata de una enfermedad crónica y progresiva que no es contagiosa ni hereditaria.

A principio de la década de los sesenta, los investigadores identificaron el distintivo de la enfermedad: la pérdida de células cerebrales que producen un compuesto químico: la dopamina, que ayuda a dirigir la actividad muscular. Este descubrimiento llevó a los científicos a encontrar el primer tratamiento eficaz de la enfermedad de Parkinson y sugirió formas de elaborar tratamientos nuevos y eficaces.

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS AUTORIZADAS EN LA UNIÓN EUROPEA

Nombre comercial	Laboratorio	Presentación
Neupro	Schwarz Pharma	2 mg/24 h (7 parches transdérmicos)
Neupro	Schwarz Pharma	2 mg/24 h (28 parches transdérmicos)
Neupro	Schwarz Pharma	4 mg/24 h (7 parches transdérmicos)
Neupro	Schwarz Pharma	4 mg/24 h (28 parches transdérmicos)
Neupro	Schwarz Pharma	6 mg/24 h (7 parches transdérmicos)
Neupro	Schwarz Pharma	6 mg/24 h (28 parches transdérmicos)

Indicaciones terapéuticas

La rotigotina está indicada para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia.

Se aplica una vez al día. El parche se debe aplicar aproximadamente a la misma hora todos los días y se deja sobre la piel durante 24 h, para ser sustituido después por otro nuevo en otro lugar de aplicación diferente. Si el paciente se olvida de aplicarse el parche a su hora habitual, o si se desprende el parche, se debe aplicar otro parche nuevo para el resto del día.

Las recomendaciones posológicas se basan en las dosis nominales. La administración debe comenzar con una única dosis diaria de 2 mg/24 h, con incrementos semanales de 2 mg/24 h. Se puede alcanzar una dosis efectiva máxima de 8 mg/24 h.

La dosis de 4 mg/24 h puede ser efectiva en algunos pacientes. En la mayoría de los casos, la dosis efectiva se alcanza en 3-4 semanas, con dosis de 6 mg/24 h u 8 mg/24 h, respectivamente. La dosis máxima es de 8 mg/24 h.

En caso de insuficiencia hepática y renal no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada ni en pacientes con insuficiencia renal leve o grave, incluso cuando se precisa diálisis.

En niños y adolescentes, la rotigotina no está recomendada debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

En caso de interrupción del tratamiento, la rotigotina debe retirarse gradualmente. La dosis diaria debe reducirse en 2 mg/24 h, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa.

Posibles trastornos derivados del uso de la rotigotina

Del sistema inmunológico	• Hipersensibilidad • Trastornos del metabolismo y de la nutrición • Anorexia y pérdida del apetito
Psiquiátricos	• Crisis de sueño • Alucinaciones (incluyendo visuales y auditivas) • Insomnio • Confusión • Trastorno psicótico (incluyendo psicosis paranoide) • Aumento de la libido (incluso hipersexualidad) • Trastornos compulsivos (incluyendo el juego compulsivo o actos compulsivos)
Del sistema nervioso	• Somnolencia • Mareos • Cefaleas • Mareos posturales • Discinesia, letargia, temblor y problemas de equilibrio
De la atención	• Parestesias • Alteraciones de la memoria, síncope vasovagal y pérdida de conciencia • Convulsiones
Oculares	• Trastornos visuales • Fotopsia, visión borrosa
Del oído y del laberinto	• Vértigo (incluyendo el posicional)
Cardíacos	• Palpitaciones, • Aumento de la frecuencia cardíaca
Vasculares	• Hipotensión ortostática • Hipertensión
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, hipo, disnea
Gastrointestinales	• Náuseas, vómitos, estreñimiento y sequedad de boca • Diarrea, dispepsia • Dolor abdominal, • Molestias gástricas
Hepatobiliares	Aumento de enzimas hepáticas (GGT, GPT y GOT)
De la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis, eritema, prurito exantema
Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Tumefacción articular
Del aparato reproductor	Disfunción eréctil

La rotigotina está indicada para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia

Forma de administración

El parche debe aplicarse sobre la piel limpia, seca, intacta y sana en el abdomen, la zona del estómago, muslo, cadera, costado, hombro o parte superior del brazo. Se debe evitar la aplicación en la misma zona antes de 14 días. La rotigotina no debe aplicarse sobre piel enrojecida, irritada o dañada.

Cada parche se presenta envasado en un sobre y debe aplicarse directamente después de abrirlo. Se debe retirar la mitad de la cubierta protectora y aplicar el lado adherente sobre la piel, presionando fir-

La rotigotina muestra un perfil farmacocinético proporcional a la dosis en un intervalo entre 2 mg/día (10 cm²) y 8 mg/día (40 cm²). Aproximadamente el 45% del principio activo contenido en el parche se libera en la piel en 24 h. La biodisponibilidad absoluta después de la aplicación transdérmica es del 37%.

La rotación del lugar de aplicación del parche puede provocar diferencias diarias en las concentraciones plasmáticas. Las diferencias de la biodisponibilidad de la rotigotina variaron del 1% (cadera frente a abdomen) al 41% (hombro frente a muslo). No obstante, no hay in-

dérmica es de 10 l/min y su vida media de eliminación es de 5-7 h.

Como el parche se administra por vía transdérmica, no se esperan efectos relacionados con la ingesta de alimentos.

Reacciones adversas

A partir del análisis de los estudios clínicos controlados con placebo, en los que se incluyó a 649 pacientes tratados con rotigotina y 289 tratados con placebo, se calculó que el 75,5% de los pacientes tratados con el medicamento y el 57,1% de los tratados con placebo presentaron al menos una reacción adversa.

Al comienzo del tratamiento pueden presentarse reacciones adversas dopaminérgicas, como náuseas y vómitos, que suelen ser leves o moderadas y transitorias aunque continúe el tratamiento. Otras reacciones adversas descritas en más del 10% de los pacientes tratados con rotigotina en parche transdérmico son mareos, sopor y reacciones en el lugar de aplicación.

En los estudios en los que se rotó el lugar de aplicación, como está indicado en las instrucciones incluidas en el RCP y en el prospecto del envase, el 40,4% de los 396 pacientes que usaron rotigotina en parche transdérmico presentó reacciones en el lugar de aplicación, la mayoría de las cuales fueron leves o moderadas y limitadas a las zonas de aplicación, mientras que en sólo el 7% de todos los casos se tuvo que interrumpir el tratamiento.

Los posibles trastornos derivados del uso de la rotigotina se muestran en la tabla adjunta.

No hay antídoto conocido para la sobredosis de los agonistas dopaminérgicos. Si se sospecha sobredosis, se deben retirar inmediatamente los parches del paciente, después de lo cual disminuyen las concentraciones de rotigotina. ■

Las concentraciones en equilibrio se alcanzan después de 1-2 días de aplicación del parche y se mantienen estables mediante la aplicación una vez al día cuando se lleva puesto el parche durante 24 h

mente. A continuación, se dobla el parche y se retira la segunda parte de la cubierta protectora, evitando tocar el lado adherente del parche. Después, se presionará firmemente el parche sobre la piel con la palma de la mano durante unos 20-30 segundos, para que se adhiera bien.

Si el parche se desprende, hay que aplicar un parche nuevo para el resto del período de administración de 24 h. No se debe cortar el parche en trozos.

Propiedades farmacocinéticas

Después de la aplicación, se libera rotigotina continuamente desde el parche transdérmico y se absorbe a través de la piel. Las concentraciones en equilibrio se alcanzan después de 1-2 días de aplicación del parche y se mantienen estables mediante la aplicación una vez al día cuando se lleva puesto el parche durante 24 h.

dicios de un impacto relevante en la evolución clínica.

La unión in vitro de la rotigotina a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 92%. El volumen aparente de distribución en el ser humano es de aproximadamente 84 l/kg.

La rotigotina se metaboliza en un alto porcentaje. Se metaboliza mediante N-desalquilación y también mediante conjugación directa y secundaria. Los resultados obtenidos in vitro indican que hay varias isoformas de las enzimas CYP capaces de catalizar la N-desalquilación de la rotigotina. Los metabolitos principales son conjugados sulfato y glucurónido del compuesto original y metabolitos N-desalquilados, que son biológicamente inactivos. La información sobre los metabolitos es incompleta.

El 71% de la dosis de rotigotina se excreta por la orina y una cantidad menor, en torno al 23%, se excreta por las heces.

El aclaramiento de rotigotina después de la administración trans-