

REVISTA ESPAÑOLA DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

**Mesa redonda sobre Trastornos del Movimiento
Memorial Luis Menéndez Guisasola**

ESTIMULACIÓN DOPAMINÉRGICA CONTINUA: OPCIONES TERAPÉUTICAS ACTUALES



Candanchú (Huesca)
14 de abril de 2010



Por fin llega la tetrabenazina a España



Comportamiento
Emociones
Alimentarse
Hablar
Caminar
Moverse

Rompiendo Barreras

Primer y único fármaco aprobado en España para los trastornos del movimiento de la Enfermedad de Huntington

- ✿ Fármaco de primera elección en la reducción de la corea en pacientes con Enfermedad de Huntington⁽¹⁾
- ✿ Eficacia demostrada a largo plazo a más de 2 años⁽¹⁾
- ✿ Buen perfil de seguridad y tolerabilidad con el ajuste de dosis adecuado⁽²⁾



NITOMAN[®] 25 mg
tetrabenazina

Director

Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

| | | |
|--------------------------------|--|------------------------------------|
| Miquel Aguilar Barberà | Hospital Mútua de Terrassa | Barcelona |
| Juan Andrés Burguera Hernández | Hospital La Fe | Valencia |
| Alfonso Castro García | Hospital Universitario | Santiago de Compostela (La Coruña) |
| Víctor Campos Arillo | Hospital Universitario | Málaga |
| José Chacón Peña | Hospital Universitario Virgen Macarena | Sevilla |
| Carmen Durán Herrera | Hospital Infanta Cristina | Badajoz |
| Rosario Luquin Puidó | Clínica Universitaria de Navarra | Pamplona |
| Gurutz Linazasoro Cristóbal | Policlínica Guipúzcoa | San Sebastián |
| Juan Carlos Martínez Castrillo | Hospital Ramón y Cajal | Madrid |
| Luis Menéndez Guisasola † | Hospital Central de Asturias | Oviedo |
| Carlos Salvador Aguiar | Hospital Central de Asturias | Oviedo |

Comité asesor

| | | |
|-----------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| José Ramón Ara Callizo | Hospital Universitario Miguel Servet | Zaragoza |
| Manuel Arias Gómez | Hospital Universitario | Santiago de Compostela (La Coruña) |
| José Matías Arbelo González | Hospital Universitario | Las Palmas de Gran Canaria |
| Ernest Balaguer Martínez | Hospital General de Cataluña | Barcelona |
| Alberto Bergareche Yarza | Hospital Bidasoa | Hondarribia (Guipúzcoa) |
| Matilde Calopa Garriga | Hospital de Bellbitge | Barcelona |
| José María Errea Abad | Hospital de Barbastro | Huesca |
| Ignacio Fernández Manchola | Hospital Aránzazu | San Sebastián |
| Pedro García Ruiz Espiga | Fundación Jiménez Díaz | Madrid |
| Santiago Giménez Roldán | Hospital Gregorio Marañón | Madrid |
| Juan Gómez Alonso | Hospital Xeral | Vigo (Pontevedra) |
| José María Grau Veciana | Hospital San Pau | Barcelona |
| Francisco Grandas Pérez | Hospital Gregorio Marañón | Madrid |
| Antonio Koukoulis Fernández | Hospital Xeral | Vigo (Pontevedra) |
| Jaime Kulisevsky Bojarski | Hospital San Pablo | Barcelona |
| Carlos Leiva Santana | Hospital General | Alicante |
| Elena Lezcano García | Hospital de Cruces | Bilbao |
| Hugo Liaño Martínez | Hospital Clínico Universitario | Madrid |
| Elena López García | Hospital Universitario Lozano Blesa | Zaragoza |
| José Félix Martí Massó | Hospital Nuestra Señora de Aránzazu | San Sebastián |
| Pablo Mir Rivera | Hospital Virgen del Rocío | Sevilla |
| Adolfo Mínguez Castellanos | Hospital Virgen de las Nieves | Granada |
| Elena Muñoz Farjas | Hospital de Tortosa | Tarragona |
| José Obeso Inchausti | Clínica Universitaria de Navarra | Pamplona |
| Javier Pagonabarraga Mora | Hospital Sant Pau | Barcelona |
| José María Prats Viñas | Hospital de Cruces | Bilbao |
| Isabel Pérez López-Fraile | Hospital Universitario Miguel Servet | Zaragoza |
| René Ribacoba Montero | Hospital Álvarez Buylla | Mieres (Asturias) |
| Ana Rojo Sebastián | Hospital Mútua de Terrassa | Barcelona |
| Ángel Sesar Ignacio | Hospital Universitario | Santiago de Compostela (La Coruña) |
| Julia Vaamonde Gamo | Hospital Clínico | Ciudad Real |
| Lydia Vela Desojo | Fundación Hospital Alcorcón | Madrid |
| Francesc Valldeoriola Serra | Hospital Clínico | Barcelona |
| Rosa Yáñez Baña | Hospital Cristal-Piñor | Orense |

EDITA



C/ Concha Espina, 8 - 1º Dcha. 28036 Madrid. Teléfono: 91 411 00 32 - Fax: 91 411 01 46

E-mail: informacion@lineadecomunicacion.com

Depósito Legal: M-13448-2006 - ISSN: 1886-2268 - © 2010

REVISTA ESPAÑOLA DE
**TRASTORNOS
 DEL MOVIMIENTO**

S
 U
 M
 A
 R
 I
 O

**¿Estimulación dopaminérgica continua
 o administración dopaminérgica continua?**

Luis Javier López Del Val, Laura Martínez Martínez,
 Sonia Santos Lasasa, Elena López García
*Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología.
 Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
 Zaragoza.*

6

Entacapona y triple combinación

Juan Carlos Martínez Castrillo
*Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal.
 Madrid.*

10

Rotigotina

Pilar Sanz Cartagena
*Servicio de Neurología. Hospital de Mataró.
 Mataró (Barcelona).*

13

**Datos clínicos sobre la formulación de
 liberación prolongada de ropinirol**

F. Valldeoriola
*Instituto de Neurociencias. Hospital Clínico. Universidad de Barcelona.
 Barcelona.*

16

Pramipexol retardado

Lydia Vela Desojo
*Unidad de Neurología. Fundación Hospital Alcorcón
 Alcorcón (Madrid)*

19

Duodopa

Diego Santos-García
*Sección de Neurología. Hospital A. Marcide de Ferrol.
 Ferrol (A Coruña).*

21

AGENDA DE CONGRESOS

25

Estimulación dopaminérgica continua

Luis Javier López del Val

Ernesto Balaguer

El 14 de abril de 2010 tuvo lugar en Candanchú, durante el XXV Seminario Neurológico de Invierno, la mesa redonda **Trastornos del movimiento. Memorial Luis Menéndez Guisasola**, con el título *Estimulación Dopaminérgica Continua: Opciones terapéuticas actuales*, dirigida por el Dr. Ernest Balaguer, del Hospital General de Catalunya.

La mesa redonda se desarrolló en un ambiente distendido con amplia participación de los ponentes y de los asistentes. Los ponentes respondieron a las tres preguntas formuladas por la mesa: ¿Qué aporta de nuevo o de interesante la opción presentada?, ¿Qué dificultades o efectos secundarios pueden observarse o qué problemas pueden aparecer? y ¿Por qué elegir esta opción terapéutica y no otra?

Se abordaron los siguientes temas:

- **Opción Stalevo**, por parte del Dr. Juan Carlos Martínez Castrillo, del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.
- **Opción Pramipexol Retard**, por parte de la Dra. Lydia Vela, del Hospital Fundación Alcorcón de Madrid.
- **Opción Neupro**, por la Dra. Pilar Sanz, del Hospital de Mataró.
- **Opción Requip Prolip**, por parte del Dr. Francesc Valldeoriola, del Hospital Clínic de Barcelona.
- **Opción Duodopa**, por el Dr. Diego Santos, del Hospital A. Marci-de, de Ferrol.

Finalmente se presentaron los vídeos de dos pacientes que siguieron tratamiento en abierto durante dos años (en el seno de un ensayo clínico) con Pramipexol Retard.

Como colofón a esta mesa redonda y, sobre todo, dado el impacto médico y social que un fármaco de liberación y absorción transcutánea de forma continuada como la ROTIGOTINA está teniendo en nuestro país y en el mundo, surgió la idea de hacer este número monográfico de la Revista Española de Trastornos del Movimiento, en el que queremos plasmar todos los conocimientos actuales sobre algo que nuestro compañero y amigo, el Dr. F. Valldeoriola, dio en llamar "administración dopaminérgica continua" de forma gramaticalmente más adecuada. Pero a pesar de todo, seguiremos aceptando el término "estimulación dopaminérgica continua", como es referido en general en la literatura científica.

El contenido científico de esta mesa es lo que os presentamos en las páginas siguientes.

Un saludo.

¿Estimulación dopaminérgica continua o administración dopaminérgica continua?

Luis Javier López Del Val,
Laura Martínez Martínez,
Sonia Santos Lasasoa,
Elena López García

Unidad de Trastornos del Movimiento.

Servicio de Neurología.

*Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Zaragoza.*

Desde hace tiempo sabemos que la estimulación de los receptores de dopamina en condiciones normales se produce de dos formas:

A) Una estimulación tónica: continua.

B) Una estimulación fásica: por estímulos de carácter en general pulsátil.

Y también conocemos que en condiciones de denervación existen niveles bajos de dopamina cerebral y una exposición de los receptores a niveles altos y bajos de activación alternante.

Pues bien, aunque estos condicionantes son sabidos desde hace tiempo y, aunque el tratamiento con levodopa redujo de forma drástica la discapacidad y la mortalidad asociada a la EP, ya que proporciona un mejor control de los síntomas en comparación con los agonistas dopaminérgicos entre otros fármacos. La iniciación de terapia de levodopa en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) se asocia en general con una mejor funcionalidad en los pacientes, en comparación con aquellos que comenzaron con Agonistas Dopaminérgicos (AD). Hay diferentes ensayos clínicos (CALM-PD, O56, cabergolina versus levodopa) que nos informan de las bondades y utilidades comparativas de un grupo u otro de fármacos, pero no nos han enseñado de forma contundente cuál sería la mejor manera de actuar en cada paciente para evitar determinados efectos secundarios o complicaciones derivadas de la administración farmacológica.

Los síntomas iniciales de la EP pueden ser tan leves y sutiles que, con frecuencia, se atribuyen a otras causas como el envejecimiento o la artrosis. Además, en algunas ocasiones, los síntomas iniciales no son motores y pueden incluir depresión y síntomas autonómicos, junto a vagas molestias sensoriales.

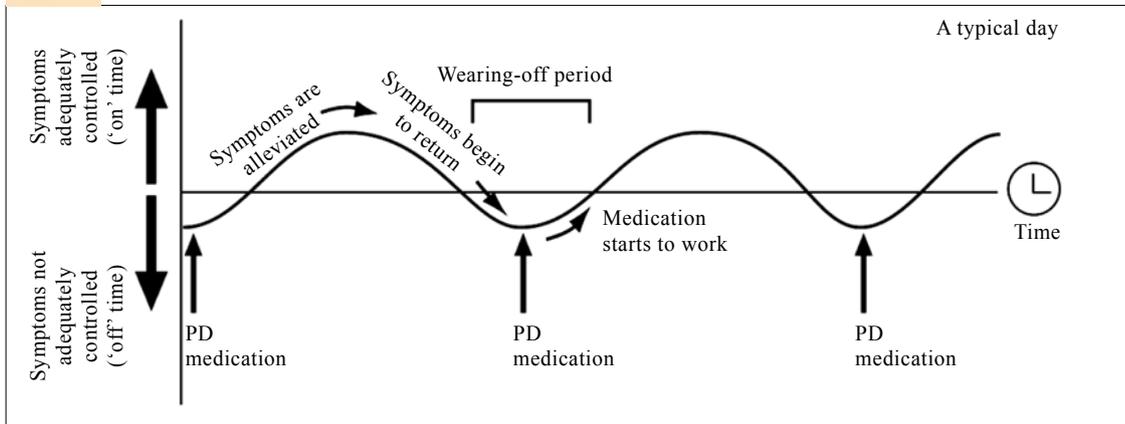
Raramente se reconocen los síntomas no motores de la EP como parte de la enfermedad hasta el momento en que se acompañan de los síntomas motores, como dificultad para iniciar un movimiento voluntario.

Recordamos que al inicio de la enfermedad se produce una respuesta sostenida al estímulo farmacológico, pero pasados 3-5 años, se va produciendo un acortamiento de la respuesta terapéutica, apareciendo poco después fluctuaciones de la movilidad con períodos *on* y períodos

Correspondencia

Luis Javier López del Val
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Avda. San Juan Bosco, 15 – 50009 Zaragoza
Teléfono: 976 765 700
E-mail: javivineuro@telefonica.net

FIGURA 1



La primera manifestación de la liberación pulsátil de levodopa en el cerebro es con frecuencia la aparición de wearing-off.

off, y de forma simultánea o posterior aparecen las discinesias.

Éstas, al principio, suelen ser del tipo discinesias pico de dosis o en meseta, convirtiéndose con la progresión evolutiva en discinesias bifásicas, distonía, etc.

Las nuevas estrategias de tratamiento inicial de la EP, con el objetivo de optimizar dicho tratamiento se basan en actitudes concretas a través de las cuales se intenta retrasar la introducción de levodopa, o asociar ésta desde el inicio a los AD, o comenzando simplemente con ellos. Estos cambios pueden modificar el curso de la EP. En definitiva, el curso de la EP dependerá de cómo se inicie el tratamiento de nuestros pacientes.

También es sabido que con la progresión de la enfermedad, la mayoría de los pacientes con EP (más del 40% después de 4-6 años de terapia con levodopa) desarrollan complicaciones de tipo motor, principalmente fluctuaciones y discinesias (coreicas de beneficio de dosis). Siendo el más frecuente y normalmente el primero en aparecer el fenómeno de deterioro de fin de dosis o *wearing off* (Figura 1).

La patofisiología del *wearing off* es multifactorial, aunque generalmente se piensa que refleja la gravedad de la enfermedad, es decir, el grado de degeneración de las neuronas de dopaminérgicas presinápticas nigroestriatales, que producen una falta de almacenamiento de levodopa y una incapacidad resultante de estabilidad funcional ante la más mínima variación en la disponibilidad de la levodopa.

También se cree que el *wearing off* puede deberse a mecanismos centralmente mediados que incluyen las alteraciones en la sensibilidad del receptor y cambios en la contestación de farmacodinámica.

Por otra parte, también en la EP, la estimulación pulsátil causa cambios en la expresión de genes en los ganglios basales que ya son de por sí inestables. El estímulo pulsátil produce una variedad de cambios en la expresión genética en los ganglios basales que se relacionan con alteraciones en la función normal de los mismos. Y la pulsatilidad del estímulo está claramente relacionada con la vida media de los agentes dopaminérgicos utilizados.

En la EP hay evidencias de que la administración intermitente o la pulsátil activación de los receptores de la dopamina lleva al desarrollo de las complicaciones motoras. La estimulación pulsátil empeora los patrones de descarga en los ganglios basales, que ya de por sí son anormales. Y la función motora normal parece depender de una actividad finamente equilibrada de las células del globo pálido interno (GPI). En diferentes estudios se demostró a través del registro continuo de células aisladas del GPI una marcada reducción de los patrones de descarga durante las discinesias inducidas por levodopa.

De una u otra manera, es sabido que al cabo de 5 años de tratamiento, el 21% de los pacientes tiene fluctuaciones y el 13% discinesias. Cifra que aumenta exponencialmente hacia los 10 años de tratamiento, en los que las fluctuaciones se elevan al 100% de los casos y las discinesias las sufre el 87% de los pacientes (Tabla I).

¿Qué estrategias tenemos para mejorar las fluctuaciones y discinesias?

Principalmente están basadas en intentar conseguir un aporte dopaminérgico continuado y uniforme al paciente. Pero el mensaje no debe ser: *¡Hay que empezar con AD o con levodopa! No,*

TABLA I Prevalencia de las fluctuaciones motoras y discinesias en la enfermedad de Parkinson

| | Fluctuaciones | Discinesias |
|--|---------------|-------------|
| Prevalencia general (n = 124) | 29% | 19% |
| Tratados con levodopa (n = 87) | 40% | 28% |
| Duración del tratamiento con levodopa: | | |
| <5 años | 21% | 13% |
| 6-9 años | 56% | 36% |
| >10 años | 100% | 87% |

eso no es lo importante. Lo que hemos aprendido es que gracias a los agonistas dopaminérgicos no se utiliza la levodopa a dosis altas, y eso es lo importante.

Por lo tanto, se comienza con terapia dopaminérgica cuando se necesite, se elige levodopa o agonistas según las necesidades de cada paciente, que vendrán determinadas por:

- La necesidad de mejorar: subjetiva u objetiva (intensidad de síntomas, incapacidad motora (inestabilidad, depresión, amenaza laboral...).

- Y por la edad.

Otras formas de buscar un aporte dopaminérgico continuo serían:

- Formulaciones retardadas de levodopa.

- Inhibidores de la COMT.

- Terapia combinada (levodopa + agonistas).

- Apomorfina: inyecciones intermitentes o en infusión continua.

- Duodopa.

- Estimulación cerebral profunda subtalámica bilateral.

Dado que estamos ante un tema de candente actualidad que los neurólogos debemos de resolver y puesto que recientemente habían aparecido publicados los resultados de un estudio con rotigotina (como teórico ejemplo de estimulación dopaminérgica continua a lo largo de las 24 horas continuas de su administración transcutánea) el denominado estudio RECOVER (Randomized Evaluation of the 24-hour-COverage: Efficacy of Rotigotine) SP899, en el que la rotigotina demuestra una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante tanto en la disfunción motora del Parkinson al despertar (medida mediante la subescala UPDRS III) como en sueño (evaluado mediante la escala PDSS).

Y posteriormente, derivado del estudio an-

terior se realizó otro sobre "Calidad del sueño. Estudio SP 826", que valora el efecto del parche de 24 horas de rotigotina sobre las alteraciones motoras del despertar, la calidad del sueño y la somnolencia durante el día, en enfermos de Parkinson con un control insatisfactorio de las funciones motoras, que demostró que rotigotina en parches transdérmicos a dosis entre 2-16 mg/24 h consigue una mejoría de las funciones motoras al despertar, con disminución de la acinesia, de la distonía y de los calambres nocturnos. Mejorando la calidad del sueño y consiguiendo una disminución de la nicturia sin empeorar la somnolencia diurna.

Se pensó realizar, dentro del XXV Seminario Nacional Neurológico de Invierno, una ponencia dedicada exclusivamente a poner de manifiesto la utilidad y posibles excelencias de la administración o estimulación dopaminérgica continua, de acuerdo con los fármacos que disponemos en la actualidad y con el siguiente programa científico:

Estimulación dopaminérgica continua: opciones terapéuticas actuales

Coordinador: Dr. Ernest Balaguer.

Tres cuestiones de interés: ¿Qué aporta de nuevo o de interesante el fármaco presentado? ¿Qué dificultades o efectos secundarios pueden observarse? ¿Por qué elegir esta opción terapéutica y no otra?

- Stalevo: Dr. Juan Carlos Martínez Castrillo.

- Neupro: Dra. Pilar Sanz.

- Requip Prolip: Dr. F. Valldeoriola.

- Pramipexol Retard: Dra. Lydia Vela.

- Duodopa: Dr. Diego Santos.

Sus aportaciones y comentarios se presentarán en los siguientes artículos del número monográfico de la Revista Española de Trastornos del Movimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Holloway, et al. *Arch Neurol* 2004; 61: 1044-1053.
- 2.- Rascol, et al. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484-1491.
- 3.- Bracco, et al. *Drugs* 2004 18: 733-746.

- 4.- Stacy, et al. *Movement Disorders* 2005; 20: 726-733.
- 5.- Henry, et al. *Experimental Neurol* 2003; 183: 458-468.
- 6.- Trenkwalder C, et al. Rotigotina. Poster presented at XVIII WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. *Parkinsonism & Rel Dis* 2009; 15S2: S136.
- 7.- Chaudhuri KR, et al. *Mov Disord Society* (2007).
- 8.- Chaudhuri K, et al. Cleopatra-PD W. C. P. poster (2007).

Entacapona y triple combinación

Juan Carlos Martínez Castrillo

Servicio de Neurología.

Hospital Ramón y Cajal.

Madrid.

La entacapona es un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) utilizado en la enfermedad de Parkinson (EP). Cuando se administra combinada con dosis individuales de levodopa/carbidopa, la entacapona aumenta la vida media de este fármaco por encima del 85%, desciende del 40 al 60% las concentraciones plasmáticas de su metabolito 3-O-metildopa (3-OMD) y aumenta el área bajo la curva de sus concentraciones plasmáticas en un 50%¹⁻⁴.

La COMT es un enzima que inactiva diversas catecolaminas y fármacos relacionados como levodopa. Hay diversos polimorfismos de este enzima que tienen al menos una distribución trimodal en cuanto a la actividad enzimática, pudiendo diferenciarse actividades bajas, intermedias y altas. Las diferencias pueden estar hasta en 3-4 veces la actividad de la COMT. Estos polimorfismos tienen relación con la sustitución de valina por metionina en el codón 158, de tal modo que posiblemente un 25% de la población tenga un patrón Met-Met de baja actividad enzimática, un 50% Val-Met de actividad intermedia, y otro 25% Val-Val de actividad enzimática alta²⁻⁵. Esta variabilidad podría explicar el efecto heterogéneo que los ICOMT tienen en los pacientes con Parkinson. Según este modelo, los pacientes con una actividad baja de la COMT apenas obtendrían efecto con el tratamiento, mientras que aquellos con una actividad alta tendrían un efecto mayor, pero también una mayor probabilidad para desarrollar efectos adversos dopaminérgicos

Entacapona en la enfermedad de Parkinson avanzada

En nueve ensayos controlados, aleatorizados, en los que se evaluó el tratamiento coadyuvante con entacapona versus placebo en pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson idiopática y complicaciones a largo plazo inducidas por el tratamiento con levodopa, se incluyeron 2.016 pacientes. La duración de estos ensayos fue de entre 2 y 12 meses. Entacapona redujo el tiempo *off*, permitió reducir la dosis de levodopa y mejoró moderadamente las deficiencias motoras y la discapacidad. Como efectos adversos, hubo un mayor riesgo de discinesias, náuseas, vómitos y diarrea.

Las conclusiones de la revisión Cochrane⁶, de las guías NICE⁷ y de la AAN⁸ son que entacapona es eficaz para reducir el tiempo *off*, permite

Correspondencia

Juan Carlos Martínez Castrillo

Servicio de Neurología – Hospital Ramón y Cajal
Carretera Colmenar Viejo, Km 9,100 – 28034 Madrid
Teléfono: 913 368 397 – E-mail: jcmcastrillo@gmail.com

reducir las dosis de levodopa y mejora moderadamente el tiempo *on*, la afectación motora y la discapacidad. Todo ello a expensas de un incremento en los efectos adversos dopaminérgicos, como discinesias, náuseas, vómitos y diarrea.

Las recomendaciones de la Guía del GETM⁹ son:

1.- La asociación levodopa/entacapona es eficaz en la enfermedad de Parkinson avanzada. Puede disminuir el tiempo *off* comparado con la levodopa frente a placebo por lo que puede usarse en pacientes no ancianos con enfermedad de Parkinson avanzada, tengan o no fluctuaciones motoras (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

2.- A los pacientes que tomen entacapona sola puede ofrecérseles una triple combinación de levodopa/carbidopa/entacapona en una única administración (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

3.- No hay diferencias notables entre las dosis recomendadas de entacapona (100 y 200 mg) en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Entacapona en la enfermedad de Parkinson inicial

Los únicos datos en este grupo de pacientes provienen de un estudio comunicado en forma de póster en la 60ª reunión de la Academia Americana de Neurología¹⁰. Se trata de un estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial en el que se compara levodopa/carbidopa/entacapona con levodopa/carbidopa. Los autores constataron una mejoría moderada del primer preparado en el criterio de valoración principal (subescalas II y

III de la UPDRS). La mayor diferencia fue en la semana 26 ($p = 0,003$), interpretándose su posterior agrupación por la natural evolución de la enfermedad y la inexistencia de ajuste de dosis. La incidencia de abandonos fue del 11,6% en el grupo de levodopa/carbidopa/entacapona.

En el estudio First-Step¹¹, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, de 39 semanas, se comparó la eficacia y la seguridad de la triple combinación levodopa/carbidopa/entacapona (100/25/200 mg, Stalevo[®]) con la de levodopa/carbidopa (100/25 mg, Sinemet[®]), ambas administradas tres veces al día, en 423 pacientes con EP inicial. Hubo diferencias a favor de la triple combinación en las escalas globales y de calidad de vida (UPDRS II, Schwab & England e Impresión Clínica Global [CGI] subjetiva), pero no en las de evaluación motora (UPDRS III) ni en la CGI medida por el investigador. No hubo diferencias en cuanto a complicaciones motoras. El grupo que recibió la triple combinación tuvo más náuseas y diarrea.

El estudio STRIDE-PD (STalevo Reduction In Dyskinesia Evaluation) es un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, con dosis flexible de levodopa (200-1000 mg), con un seguimiento entre 134 y 208 semanas, en 747 pacientes con EP que precisaban iniciar el tratamiento con levodopa. Se comparó la triple combinación con la doble, en cuatro tomas al día. El objetivo del estudio era demostrar que la triple combinación retrasaba la aparición de discinesias. Aunque el estudio aún no se ha publicado, parece que este objetivo no se ha cumplido¹².

Hoy por hoy, se carece de información sobre los beneficios de la asociación levodopa/carbidopa/entacapona en la enfermedad de Parkinson inicial cuando esté indicado el tratamiento con levodopa (grado de recomendación C).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kaakkola S. Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 2000; 59: 1233-1250.
- 2.- Weinshilboum RM, Raymond F A. Inheritance of low erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in man. *Am J Hum Gene* 1977; 29: 125-135.
- 3.- Spielman RS, Weinshilboum RM. Genetics of red cell COMT activity: analysis of thermal stability and family data. *Am J Med Genet* 1981; 10: 279-290.
- 4.- Syvanen AC, Tilgmann C, Rinne J, Ulmanen I. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase (COMT): correlation of genotype with individual variation of S-COMT activity and comparison of the allele frequencies in the normal population and parkinsonian patients in Finland. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 65-71.
- 5.- Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243-250.
- 6.- Deane KHO, Spieker S, Clarke CE. Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) para

las complicaciones inducidas por la levodopa en la enfermedad de Parkinson (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

- 7.- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Clinical guideline 35: Parkinson's disease: guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London Jun 2006.
- 8.- Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart T, et al. Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters: treatment of Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 983-995.
- 9.- Castro A, Campos V. Inhibidores de la Catecolomethyltransferasa I: entacapona. En: García Ruiz-Espiga P, Martínez Castrillo JC (eds), Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson 2010. Thomson Reuters, Barcelona, 2010; pags 211-215.
- 10.- Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, Mancione L, Dronamraju N, Kakarieka A. Improved symptom control with levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease (PD) patients requiring levodopa therapy. AAN 60th Annual Meeting. Chicago April 12-19 2008, p.13 (LD1.002).
- 11.- Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, Mancione L, Dronamraju N, Kakarieka A; FIRST-STEP Study Group. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 541-550.
- 12.- http://www.pdtrials.org/es/clinical_research_news/release/pr_1236180097, <http://www.ad-hoc-news.de/orion-primary-objective-of-stride-pd-study-wasnot--/de/Unternehmensnachrichten/20066308>

Rotigotina

Pilar Sanz Cartagena

Servicio de Neurología.

Hospital de Mataró.

Mataró (Barcelona).

La rotigotina es un agonista dopaminérgico con gran afinidad por los receptores D3, mucho menor D2, D4 y D5 y casi 15 veces más que por los D1. Se conoce también efecto antagonista alfa-2 y agonista serotoninérgico¹.

Es el único agonista dopaminérgico cuya formulación permite su administración transdérmica, reduciendo, por tanto, el número de tomas y la dependencia del paciente de envases y recordatorios de dosis a lo largo del día²⁻⁵.

La biodisponibilidad del fármaco administrado en el parche transdérmico es del 37%, y aproximadamente el 45% del principio activo se libera a la piel en 24 horas¹, alcanzando unas concentraciones en equilibrio tras 1-2 días de aplicación que se mantienen estables a lo largo del día^{1,2}.

Los 3 estudios realizados en pacientes en fases iniciales de la enfermedad de Parkinson apoyan la eficacia del fármaco en estas fases, sin diferencias significativas con los otros agonistas en cuanto a eficacia y mejor tolerancia en relación a la aparición de alucinaciones, hipotensión ortostática o somnolencia diurna, si bien son más frecuentes las reacciones cutáneas⁶⁻⁹.

En fases avanzadas de la enfermedad, en terapia combinada, la rotigotina aporta de nuevo una eficacia similar a los otros agonistas^{10,11}, además de una pauta posológica sencilla y cómoda, la posibilidad de administrarlo cuando aparecen la disfagia¹² y las alteraciones del tránsito gastrointestinal y las ventajas, en cualquier fase de la enfermedad, de su uso durante la dieta absoluta y las fases pre o postquirúrgicas^{2,13}.

Los estudios de eficacia de rotigotina han valorado, desde el inicio, diferentes aspectos de mejoría de los trastornos no motores por la repercusión que éstos acaban teniendo en la calidad de vida del paciente parkinsoniano¹⁴⁻¹⁸. La hipótesis de que la estimulación dopaminérgica obtenida mediante la administración transdérmica de rotigotina, más "continua" en cuanto a niveles plasmáticos de fármaco, podría suponer una reducción de la incidencia y de la severidad de los síntomas no motores, justificó la evaluación conjunta de los resultados de los estudios CLEOPATRA y PREFER, en las variables secundarias de situación motora al despertar y duración del sueño^{15,16}.

En el estudio 658 el efecto de RG en pacien-

Correspondencia

Pilar Sanz Cartagena

Servicio de Neurología – Hospital de Mataró
Carretera de Cirera, s/n – 08034 Mataró (Barcelona)

Teléfono: 937 417 700

E-mail: 26523msc@comb.cat

tes con EP avanzada sobre la calidad de vida, UPDRS y la escala NMSS, confirmando la mejoría en la puntuación total de la NMSS, en el sueño y en la percepción.

El estudio SP 826 incide en la mejoría de aspectos relacionados con el sueño, demostrando eficacia en pacientes con enfermedad de Parkinson con un control insatisfactorio de las funciones motoras. Rotigotina en parches transdérmicos a dosis entre 2-16 mg/24 h consigue mejorar las funciones motoras al despertar, disminución de la acinesia, distonía y calambres nocturnos, mejoría de la calidad del sueño, disminución de la nicturia y no empeora la somnolencia durante el día¹⁷.

Por último, el estudio RECOVER, que valora el efecto de rotigotina en pacientes con insuficiente control de los síntomas motores al despertar, confirma la eficacia del perfil de estimulación obtenida con rotigotina tanto para la mejoría de la disfunción motora del Parkinson al desper-

tar (medida mediante la subescala UPDRS III) como para el sueño (evaluado mediante la escala PDSS)¹⁸.

Conclusión

Rotigotina es un fármaco efectivo en el tratamiento de fases iniciales y avanzadas de la enfermedad, con buena tolerancia y que ofrece la ventaja de su vía de administración, su sencilla posología y la aproximación al concepto de estimulación continua de los receptores dopaminérgicos y sus efectos potenciales, sobre todo a largo plazo. Esa misma administración podría justificar, en parte, su efecto sobre los síntomas no motores y la calidad de vida de los pacientes. Finalmente, los acontecimientos adversos más habituales con rotigotina son los habituales de un sistema transdérmico, además de las náuseas, comunes a todos los agonistas dopaminérgicos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Chen JJ, et al. Transdermal Rotigotine: A Clinically Innovative Dopamine-Receptor Agonist for the Management of Parkinson's Disease. *Pharmacotherapy* 2009; 29(12): 1452-1467.
- 2.- Reichmann H. Transdermal delivery of dopamine receptor agonists. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009; 15S: S93-S96.
- 3.- Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2004; 19: 513-517.
- 4.- Grosset KA, Bone I, Grosset DG. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20:1502-1507.
- 5.- Grosset D, Antonini A, Canesi M, Pezzoli G, Lees A, Shaw K, et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov Disord* 2009; 24:826-832.
- 6.- The Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Archives of Neurology* 2003; 60:1721-1728.
- 7.- Watts RL, et al. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson's disease. *Neurology* 2007; 68: 272-276.
- 8.- Jankovic J, et al. Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson's disease. *Archives of Neurology* 2007; 64(5): 676-682.
- 9.- Giladi, et al. Rotigotine transdermal patch in early stage Parkinson's disease: results of a placebo- and ropinirole-controlled trial. *Mov Disord* 2007; 22: 2398.
- 10.- Poewe, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 513-520.
- 11.- Lewitt, et al. Advanced Parkinson's disease treated with rotigotine transdermal system. PREFER Study. *Neurology* 2007; 68: 1262-1267.
- 12.- Christie J. The use of transdermal rotigotine in a patient with advanced Parkinson's disease and dysphagia. *Palliat Med* 2007; 21: 163-164.
- 13.- Korczyn, et al. Rotigotine transdermal system for perioperative administration. *Journal of Neural Transmission* 27; 114: 219-221.
- 14.- Chaudhuri KR, et al. Rotigotine Transdermal Patch as a Treatment of Nocturnal Symptoms in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease. MDS, 2007.
- 15.- Chaudhuri, et al. SP 511, SP 515 (Cleopatra-PD) y SP 650 (Prefer); NADCS: escala de acinesia, distonías y calambres nocturnos WCP poster, 2007.
- 16.- Pahwa, et al. Changes in early morning motor status following adjunctive treatment of advanced Parkinson's disease with rotigotine transdermal system: two large, placebo-controlled trials. Poster presented at the XVIII WFN Congress 2009, Miami.
- 17.- Giladi, et al. Effects of rotigotine transdermal patch on early morning motor function, sleep

quality and daytime sleepiness in patients with idiopathic Parkinson's disease. Results of a multi-center, multinational trial. Poster presented at the 10th Congress of the EFNS, 2006, Glasgow.

- 18.- Trenkwalder C, et al. Effect of rotigotine on control

of early morning motor function and sleep quality in subjects with idiopathic Parkinson's disease. Poster presented at XVIII WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. Parkinsonism & Rel Dis 2009; 15S2: S136.

Datos clínicos sobre la formulación de liberación prolongada de **ropinirol**

F. Valldeoriola

Instituto de Neurociencias.

Hospital Clínico. Universidad de Barcelona.

Barcelona.

En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, los agonistas dopaminérgicos no ergolínicos se consideran terapia de primera elección en un segmento importante de pacientes. Ropinirol se ha establecido como una terapia útil en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad idiopática de Parkinson desde hace más de diez años. Debido a su vida media de eliminación, la formulación de liberación inmediata (IR) se administra tres veces al día. En la actualidad, una formulación de liberación prolongada (PR) está también disponible. En esta última formulación, los niveles plasmáticos se mantienen estables durante 24 horas, si bien se observa una disminución de los mismos en las horas nocturnas cuando el fármaco se administra por la mañana.

Eficacia de la monoterapia PR ropinirol en la enfermedad de Parkinson inicial

En la enfermedad de Parkinson en etapa inicial se ha probado la no inferioridad de la formulación de liberación prolongada en comparación con la formulación de liberación inmediata en monoterapia en 161 pacientes diagnosticados con enfermedad de Parkinson idiopática en estadio de Hoehn y Yahr 1-3¹. La dosis media fue de 18,0 mg/día para ropinirol PR y 7 mg/día para IR ropinirol. Esta diferencia en la dosificación puede estar en función del programa de titulación de estudio. Sin embargo, la tolerabilidad fue similar entre ambas formulaciones.

La eficacia de ropinirol versus placebo en PR terapia adicional con levodopa en pacientes de Parkinson en fase avanzada se ha probado en pacientes (Hoehn y Yahr 2-4) insuficientemente controlados con levodopa². En este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo durante 24 semanas, 393 pacientes fueron incluidos con un promedio de duración de la enfermedad 8,6 años, un promedio diario de tiempo *off* de 7,0 horas y un promedio de puntuación de la UPDRS motor de aproximadamente 30 puntos. En la semana 24 la dosis media de ropinirol PR fue de 18,8 mg/día con una reducción media del tiempo *off* de 2,1 horas en el grupo de ropinirol PR y 0,3 horas con placebo. La diferencia media entre los grupos de tratamiento fue claramente significativa ($p < 0,0001$). La dosis de levodopa

Correspondencia

Francesc Valldeoriola

Servicio de Neurología – Instituto de Neurociencias
Hospital Clínico – C/ Villarroel, 170 – 08036 Barcelona
Teléfono: 932 275 441
E-mail: fvallde@clinic.ub.e

se redujo concomitante desde el inicio en una media de 278 mg/día en el grupo ropinirol y 164 mg/día, en el grupo placebo. La puntuación en el Inventario de Depresión de Beck (BDI) disminuyó en un promedio ajustado de 2,1 puntos (PR ropinirol más levodopa) frente a 0,5 puntos en placebo más levodopa ($p = 0,013$).

Datos sobre el sueño y somnolencia durante el día en ropinirol PR

Los problemas del sueño asociados a la enfermedad de Parkinson figuran entre los síntomas no-motores de mayor relevancia clínica. La escala PDSS (Parkinson's Disease Sleep Scale) ha sido recientemente validada y puede resultar de utilidad para evaluar los trastornos del sueño en esta enfermedad. Además de la calidad total del sueño, la escala examina los aspectos específicos de la enfermedad en relación a los problemas nocturnos, tales como los síntomas motores de la noche, inquietud motora durante la noche, alucinaciones/psicosis, nicturia, somnolencia diurna, etc.

Está compuesta de 15 ítems que se responden utilizando una escala analógica visual con puntuaciones que van de 0 puntos (el peor sueño posible) de un máximo de 150 puntos (el mejor sueño posible). Sin embargo, en el estudio de validación de la escala, la diferencia entre los puntajes promedio de los pacientes de Parkinson (101,1) y los de los controles pareados por edad sanos (120,7) fue sólo 19,6 puntos³.

Considerando lo expuesto, cabe decir que la puntuación en esta escala en pacientes parkinsonianos después de 24 semanas de tratamiento con ropinirol PR mejoró en un promedio de 1,3 puntos frente a un deterioro de 3,3 puntos para los pacientes tratados con placebo (tratamiento diferencia: 4,66 puntos, $p = 0,02$). El análisis detallado de los elementos individuales de la PDSS en pacientes con problemas preexistentes graves (PDSS puntuación <100) mostró mejoría en 12 de 15 ítems, en concreto, aspectos como calidad total del sueño, síntomas motores e inquietud durante la noche. No hubo diferencias en los ítems "psicosis durante la noche" y "somnolencia diurna"^{4,5}.

En el estudio en monoterapia antes mencionado, el 11% de los pacientes con ropinirol PR informó de "somnolencia" como un evento adverso, frente al 15% de los pacientes IR ropinirol. En el estudio de extensión sobre el estudio controlado con placebo², el cambio de medias ajustadas de la somnolencia diurna, según puntuación total de la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS), no fue significativamente diferente al comparar los pacientes en el grupo ropinirol PR con

los pacientes en el grupo placebo (0,5 vs 0,2, $p = 0,37$). En la comparación directa de las dos formulaciones en pacientes avanzados⁶, a pesar del hecho de que el grupo con ropinirol PR recibía dosis más altas que el grupo de ropinirol IR, la incidencia de acontecimientos de somnolencia fue similar (7% versus 6%), y la fatiga fue reportada por un porcentaje igual de los pacientes (7% en cada grupo).

Ropinirol y mejora de la calidad de vida

La calidad de vida fue examinada usando la PDQ-39². En este análisis, cinco de los ocho dominios de calidad de vida mostraron una mejora significativa frente a placebo (movilidad, actividades de la vida diaria, el bienestar emocional, el estigma y la comunicación). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los demás dominios (deterioro cognitivo, malestar corporal y apoyo social).

Tolerabilidad

En los estudios clínicos de ropinirol PR, los eventos adversos dopaminérgicos son típicamente observados. En comparación con ropinirol IR no se han evidenciado diferencias relevantes.

A pesar del efecto más rápido hasta la valoración del estudio de monoterapia mostraron una tolerabilidad similar en una comparación directa de ropinirol PR e IR. La tolerabilidad de ambas formulaciones fue también similar en el estudio de comparación directa en los pacientes de Parkinson avanzada⁶. La mayor tasa de discinesia observada en pacientes tratados con ropinirol PR en el este estudio es presumiblemente causada por la más rápida hasta la titulación en las primeras semanas.

Conclusiones

Los estudios confirman la buena tolerancia durante el día y la noche de ropinirol PR, así como la no inferioridad frente IR ropinirol en monoterapia. En un estudio aleatorizado de comparación directa de las dos formulaciones de ropinirol como tratamiento complementario a la levodopa en pacientes con Parkinson avanzado, los pacientes en tratamiento con ropinirol PR tuvieron dosis más altas que aquellos tratados con ropinirol IR, lo cual se asoció con una eficacia significativamente mayor y una mayor reducción de la levodopa.

El perfil de acontecimientos adversos fue comparable. Las diferencias individuales en cuanto a acontecimientos adversos posiblemente se

pueden atribuir a la mayor rapidez de titulación hasta la obtención de los resultados de las dosis con ropinirol PR, así como al hecho de que las reducciones de la dosis de levodopa no se permitieron durante la parte temprana de la fase de ajuste en el ámbito de estos estudios. En relación al efecto durante 24 horas de tratamiento obser-

vado en la formulación de ropinirol PR, varios aspectos del sueño y los síntomas nocturnos mejoraron en los pacientes, especialmente en aquellos con mayor evidencia de una alteración del sueño previa al inicio del estudio. Una mejora de adherencia terapéutica también debe esperarse con la administración una vez al día^{7,8}.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Stocchi F, Hersh BP, Scott BL, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(10): 2883-2895.
- 2.- Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 1108-1115.
- 3.- Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 629-635.
- 4.- Chaudhuri KR, Giorgi L, Statham J. Ropinirole prolonged release improves nocturnal symptoms in patients with advanced Parkinson's disease with sleep disturbances. *Mov Disord* 2009; 24(Suppl.1): S259.
- 5.- Chaudhuri KR, Sethi K, Giorgi L, et al. Ropinirole prolonged release improves nocturnal symptoms in patients with advanced Parkinson's disease: An analysis of grouped items on the Parkinson's Disease Sleep Scale. *Parkinsonism And Related Disorders* 2009; 15(2): S122-123.
- 6.- Stocchi F, Hunter BL, Giorgi L, et al. Comparison of adjunctive ropinirole prolonged release and ropinirole immediate release in patients with advanced Parkinson's disease: The PREPARED study. 2008. *Mov Disord* 2008; 23(Suppl.1): S215-216.
- 7.- Valdeoriola F, Cobaleda S, Lahuerta J. A multicentre retrospective study of the clinical use of ropinirole in the treatment of Parkinson's disease: The ROPI-PARK Study. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 742-747.
- 8.- Grosset D, Antonini A, Canesi M, et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov Disord* 2009; 24 (6): 826-832.

Pramipexol retardado

Lydia Vela Desojo

Unidad de Neurología.

Fundación Hospital Alcorcón

Alcorcón (Madrid)

El pramipexol retard es un agonista dopaminérgico no ergolínico que ha sido diseñado con el objetivo de que administrándose una vez al día mantenga unos niveles plasmáticos estables.

El pramipexol retard ha demostrado ser eficaz en mejorar los síntomas parkinsonianos – medido por la mejoría en la suma de la subescala II y III de la UPDRS), tanto en pacientes de *novo* (estadios iniciales) como en pacientes avanzados (con fluctuaciones motoras).

En pacientes con fluctuaciones motoras ha demostrado que disminuye el tiempo *off* con respecto al placebo.

La eficacia del pramipexol retard en los diferentes estudios se ha mantenido al menos durante 33 semanas.

El pramipexol retard se tolera bien en los pacientes con EP. En general no existen diferencias en los efectos secundarios entre el pramipexol de liberación inmediata y el retard.

El pramipexol retard es una buena opción para el tratamiento inicial de los pacientes con EP, porque es eficaz, como ha sido demostrado en estudios fase III en los que demostró ser más eficaz que placebo e igual de eficaz que pramipexol de liberación inmediata (Poewe W), manteniéndose su eficacia al menos durante 33 semanas. Además, es más cómodo de tomar que el pramipexol de liberación inmediata, ya que se toma una vez al día. Esta propiedad del fármaco mejorará el cumplimiento del tratamiento de forma significativa. Por otra parte, los efectos secundarios son comparables a los del pramipexol de liberación inmediata o discretamente menores, aunque no de forma significativa.

También es una buena opción en pacientes con EP avanzada que presenten deterioro fin de dosis ya que con 1 mg al día se reduce el tiempo *off* de forma significativa comparando con placebo (Shapira).

Los posibles problemas que nos podemos encontrar cuando administremos pramipexol retard a nuestros pacientes no tienen por qué ser diferentes que los que ya teníamos con el pramipexol de liberación inmediata. Quizá es posible, pero no es más que una opinión, que los pacientes con fluctuaciones motoras precisen, en vez de una dosis, dos dosis de fármaco, debido a que los niveles no se mantengan estables durante 24 horas.

Con respecto a los efectos secundarios habrá que tener cuidado con el trastorno de control de

Correspondencia

Lydia Vela Desojo

Unidad de Neurología – Fundación Hospital Alcorcón

C/ Budapest, s/n – 28922 Alcorcón (Madrid) – Teléfono: 916 219 400

E-mail: lvela@fhacorcon.es

impulsos, que no está recogido como efecto secundario en los ensayos presentados previamente y que es tan frecuente en pacientes tratados con dosis altas de agonistas dopaminérgicos.

¿Por qué esta opción terapéutica y no otra?

No existe una razón, salvo la comodidad, para administrar pramipexol retard en vez de prami-

pexol de liberación inmediata. No está demostrado que la estimulación dopaminérgica continua mejore el pronóstico a largo plazo de los pacientes.

Con respecto a la administración de pramipexol retard versus ropinirol retard, no existen estudios comparativos. Es posible que el pramipexol tenga un efecto más antidepresivo. Tampoco se sabe si mejora más el temblor que el ropinirol.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Poewe W, *Eur J Neurol* 2008;15 Suppl 1: 14-20.
- 2.- Schapira AH. *Mov Disord* 2007;22 Suppl 17: S385-391.
- 3.- Grosset KA, et al. *Mov Disord* 2005; 20: 1502-1507.
- 4.- Koenen-Bergmann M, et al. *Eur J Neurol* 2008; 15(Suppl 3): 97(P1248).
- 5.- Hauser R, et al. 61ª Reunión Anual de la American Academy of Neurology, Seattle, Washington, EE.UU., 25 de abril-2 de mayo de 2009, Platform communication S43.003.
- 6.- Poewe W, et al. Póster, 13º Congreso Internacional de la Movement Disorder Society, París, Francia, 7-11 de junio de 2009, We-185.
- 7.- Schapira AHV, et al. 13º Congreso Internacional de la Movement Disorder Society, París, Francia, 7-11 de junio de 2009, Póster We-199.

Duodopa

Diego Santos-García

Sección de Neurología.

Hospital A. Marcide de Ferrol.

Ferrol (A Coruña).

La progresión de la enfermedad de Parkinson (EP) y el uso de fármacos dopaminérgicos se relaciona con la aparición a largo plazo de complicaciones motoras (fluctuaciones motoras y discinesias) y no motoras¹. En este contexto, se ha sugerido la estimulación dopaminérgica continua (EDC) como el método más ideal posible actualmente para el tratamiento de la EP².

En esta ponencia se revisa el tratamiento con Duodopa® como una opción terapéutica en la EP planteada como alternativa a conseguir una EDC frente a levodopa/carbidopa/entacapone y agonistas dopaminérgicos (rotigotina, ropinirol prolib, y pramipexol retard). Se pretende responder a las 3 preguntas planteadas: 1) ¿qué aporta de nuevo o interesante el fármaco planteado?; 2) ¿qué dificultades o efectos secundarios pueden observarse?; 3) ¿por qué elegir esta opción terapéutica y no otra?

¿Qué aporta de nuevo o interesante el fármaco planteado?

1.- Duodopa® es un fármaco relativamente nuevo del cual todavía tenemos poca experiencia. Las primeras infusiones de levodopa intravenosa se realizaron en 1975³. En 1986 se realizaron las primeras infusiones con levodopa/carbidopa intraduodenal⁴. La aparición de Duodopa® [suspensión de levodopa micronizada en un gel espesante de metilcelulosa (carmelosa sódica desde 2001)] permitió solucionar los problemas iniciales relacionados con la poca solubilidad de la levodopa que obligaban a tener que realizar las infusiones con una gran cantidad de volumen⁵. Desde 1991 hasta 2004, Duodopa® se ha utilizado en diversos países mediante uso compasivo⁶. En 2004, varios países europeos consiguen la indicación para el uso de Duodopa® en EP avanzada. Desde el año 2006 tenemos la indicación en España. En EEUU no hay indicación en el momento actual.

2.- Diversos trabajos han demostrado que los pacientes tratados con infusión continua de levodopa/carbidopa intraduodenal presentan niveles plasmáticos de levodopa más estables en comparación con la levodopa/carbidopa administrada de forma oral⁷.

3.- Desde un punto de vista fisiopatológico, con Duodopa® conseguimos la EDC más ideal posible: administración continua de levodopa que asegura niveles estables en plasma que teó-

Correspondencia

Diego Santos García

Sección de Neurología – Hospital A. Marcide de Ferrol

15405 Ferrol (A Coruña) – Teléfono: 981 334 000

E-mail: diegosangar@yahoo.es

ricamente se correlacionarían con niveles más homogéneos a nivel cerebral y una EDC del estriado lo más similar a la que se produce en condiciones normales. En comparación con otras opciones de EDC (cirugía y apomorfina subcutánea), con Duodopa® se suele conseguir la monoterapia, y evitamos la administración pulsátil de otros fármacos adicionales⁸.

4.- Duodopa® ha demostrado mejorar las complicaciones motoras en pacientes con EP avanzado: incremento del tiempo *on*, reducción del tiempo *off*, y reducción del tiempo con discinesias y severidad de las mismas⁹⁻¹³. Esto se ha evidenciado en diferentes tipos de estudios: retrospectivos^{9, 12}, prospectivos abiertos sin grupo control^{11, 13}, y prospectivo ciego cruzado frente a levodopa oral¹⁰. También hay estudios que han demostrado su eficacia a largo plazo^{6, 9, 14}.

5.- Duodopa® ha demostrado mejorar la calidad de vida y autonomía de los pacientes con EP avanzada en diferentes estudios^{11-13, 15}.

6.- Recientemente, Duodopa® ha demostrado mejorar la sintomatología no motora (SNM) en pacientes con EP avanzada¹⁶. Los dominios que más mejoraron fueron la atención/memoria, fatiga/sueño, síntomas gastrointestinales, cardiovasculares y urinarios. Interesantemente, la mejoría en la calidad de vida de estos pacientes se asoció de una forma más significativa a la mejoría en los SNM que en las complicaciones motoras.

7.- La infusión continua con Duodopa® durante 24 horas parece ser bien tolerada por los pacientes y produce una mejoría en el sueño^{16, 17}.

8.- En España, desde enero de 2006 a enero de 2010, 246 pacientes con EP avanzada fueron considerados para recibir Duodopa®. Un 12% no recibieron el tratamiento por ser considerados no aptos después del test de sonda naso-duodenal. De los 217 pacientes tratados, un 82% se mantenían en tratamiento a fecha de enero de 2010. En Ferrol, hemos tratado 11 pacientes con Duodopa® y 9 continúan con el tratamiento en la actualidad. El 72,7% y 55,5% de ellos han presentado una gran mejoría en cuanto a las fluctuaciones motoras y discinesias respectivamente. Hemos observado igualmente una mejoría significativa en la calidad de vida y autonomía de nuestros pacientes (reducción de $42,5 \pm 16,1$ puntos en la PDQ-39 e incremento de $25,6 \pm 10,1$ en la escala de Schwab/England; $p < 0,05$).

¿Qué dificultades o efectos secundarios pueden observarse?

1.- Los efectos secundarios graves en relación con Duodopa® (úlceras, perforación intesti-

nal, peritonitis, broncoaspiración, etc.) son poco frecuentes.

2.- No hay datos en los estudios de seguimiento a largo plazo de incremento de la mortalidad en relación con Duodopa®. La causa más frecuente de éxitus en diferentes series es la neumonía^{6, 12}.

3.- Los efectos adversos en relación con la levodopa (somnia, cefalea, mareos, alucinaciones visuales, cuadros psicóticos, etc.) son similares a los observados con la levodopa oral¹⁰. Ha habido casos de disregulación dopaminérgica en pacientes tratados con Duodopa®¹⁸. Un caso de autólisis en un paciente tratado con Duodopa® ha sido descrito¹⁹.

4.- Ha habido casos descritos de polineuropatía tipo Guillain-Barré en pacientes tratados con Duodopa®¹¹. Igualmente, ha habido casos de polineuropatía axonal en relación con déficit de vitamina B12²⁰.

5.- Las complicaciones relacionadas con el estoma y el dispositivo son frecuentes. En nuestra experiencia, más de la mitad de los pacientes han presentado granulomas u otras complicaciones en el estoma, así como problemas con la sonda (migración a estómago, acodamientos, nudos, etc.). La recomendación es que cuando el paciente no presenta una buena respuesta hay que comprobar que el dispositivo está bien colocado mediante radiografía simple. En ocasiones habrá que recurrir a la endoscopia para solucionar problemas, pero otras veces la fluoroscopia en tiempo real puede ser útil²¹.

6.- El tratamiento con Duodopa® condiciona la realización de un número de pruebas radiológicas elevado por paciente. En cualquier caso, las complicaciones y su necesidad son más frecuentes en el primer año de tratamiento⁶. La curva de aprendizaje en el manejo de estos pacientes reduce las mismas.

¿Por qué elegir esta opción terapéutica y no otra?

1.- Sin duda, Duodopa® actualmente no constituye una alternativa terapéutica a la levodopa/carbidopa/entacapone o los agonistas dopaminérgicos debido a que es un tratamiento invasivo.

2.- Duodopa® sí representa una alternativa a la cirugía e infusión continua subcutánea de apomorfina en pacientes con EPA.

3.- Las ventajas que ofrece son:

- No mortalidad asociada.
- Carece de efectos secundarios irreversibles (HIC).
- Reversibilidad.

- Monoterapia.
 - Tolerabilidad similar a la levodopa oral (o mejor).
 - Eficacia demostrada.
 - Menores criterios de exclusión (edad).
 - Mecanismo terapéutico más limpio similar al fisiológico.
 - Regulación individual (posibilidad de dosis adicionales).
- 4.- Los principales inconvenientes son:
- Necesidad de PEG y cuidados diarios del estoma.
 - Necesidad de soporte familiar o cuidador.
 - Posible estigmatización (por llevar la bomba).
 - Efectos adversos relacionados con el sistema de infusión.
 - Aumento del número de exploraciones radiológicas.
 - Coste económico elevado.
- 5.- Actualmente no hay estudios comparativos entre cirugía, Duodopa® y apomorfina. La selección de cada candidato a una u otra técnica dependerá de muchos factores: características

del paciente, soporte familiar, preferencias del paciente y/o familia, disponibilidad del centro, experiencia del centro, etc.

6.- Finalmente, una ventaja de Duodopa® es que frente a cirugía o apomorfina, la selección de los candidatos no es tan restrictiva. De esta forma, pacientes no óptimos para las otras dos técnicas (edad avanzada, síndrome depresivo, trastorno conductual-psicótico, efectos secundarios por agonistas, deterioro cognitivo asociado, contraindicación quirúrgica, etc.) pudieran ser tratados con Duodopa® de forma satisfactoria^{12, 22}.

Conclusiones

Duodopa® constituye una opción de tratamiento para la EP avanzada alternativa a la cirugía e infusión subcutánea continua de apomorfina que mejora los síntomas motores, SNM, y calidad de vida y autonomía de los pacientes. Permite la estimulación dopaminérgica continua la mayoría de las veces asegurando la monoterapia. Las complicaciones menores relacionadas con el estoma y el dispositivo son frecuentes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Obeso JA, Grandas F, Vaamonde J, Luquin MR, Artieda J, Lera G, et al. Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 30(Suppl 2): 11-19.
- 2.- Chase TN, Baronti F, Fabbrini G, Heuser IJ, Juncos JL, Mouradian MM. Rationale for continuous dopaminomimetic therapy of Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39(11 Suppl 2): 7-10; discussion 19.
- 3.- Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 1975; 25: 1144-1148.
- 4.- Kurlan R, Rubin AJ, Miller C, Rivera-Calimlim L, Clarke A, Shoulson I. Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in parkinsonism: preliminary observations. *Ann Neurol* 1986; 20: 262-265.
- 5.- Bredberg E, Nilsson D, Johansson K, Aquilonius SM, Johnels B, Nyström C, et al. Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimisation of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 117-122.
- 6.- Nyholm D, Lewander T, Johansson A, Lewitt PA, Lundqvist C, Aquilonius SM. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 63-73.
- 7.- Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernäs H, Nyström C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 156-163.
- 8.- Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation--from theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 Suppl: S24-28.
- 9.- Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease--long-term experience. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 343-348.
- 10.- Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216-223.
- 11.- Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord* 2007; 22: 1145-1149.
- 12.- Devos D; French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 993-1000.

- 13.- Puente V, De Fabregues O, Oliveras C, Ribera G, Pont-Sunyer C, Vivanco R, et al. Eighteen month study of continuous intraduodenal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: Impact on control of fluctuations and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 218-221.
- 14.- Syed N, Murphy J, Zimmerman T Jr, Mark MH, Sage JI. Ten years' experience with enteral levodopa infusions for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 336-338.
- 15.- Antonini A, Mancini F, Canesi M, Zangaglia R, Isaías IU, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2008; 5: 244-246.
- 16.- Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: A pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord* 2009; 24: 1468-1474.
- 17.- Nyholm D, Jansson R, Willows T, Remahl IN. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. *Neurology* 2005; 65: 1506-1507.
- 18.- Raudino F, Garavaglia P, Pianezzola C, Riboldazzi G, Leva S, Guidotti M, et al. Long-term experience with continuous duodenal levodopa-carbidopa infusion (Duodopa): report of six patients. *Neurol Sci* 2009; 30: 85-86.
- 19.- Santos-García D, Macías M, Llana M, Aneiros A. Suicide following duodenal levodopa infusion for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 2029-2030.
- 20.- Onofrij M, Bonanni L, Cossu G, Manca D, Stocchi F, Thomas A. Emergencies in parkinsonism: akinetic crisis, life-threatening dyskinesias, and polyneuropathy during L-Dopa gel treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(Suppl 3): S233-236.
- 21.- Santos-García D, Da Riba-Casaux M, Añón JM, Llana M. Duodenal levodopa infusion tube obstruction solved under real-time fluoroscopic X-ray imaging. *Rev Neurol* 2010 (in press).
- 22.- Sánchez-Castañeda C, Campdelacreu J, Miró J, Juncadella M, Jaumà S, Calopa M. Cognitive improvement after duodenal levodopa infusion in cognitively impaired Parkinson's disease patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 250-251.

Agenda

SEPTIEMBRE

- **Tissue Engineering & Regenerative Medicine International Society TERMIS AP 2010**
Ciudad: Sydney (Australia)
Fecha: 15-17 septiembre 2010
Más información: www.termis.org/ap2010
- **The 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS 2010)**
Ciudad: Génova (Suiza)
Fecha: 25-28 septiembre 2010
Más información: www.kenes.com/efns2010
- **The 23rd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension**
Ciudad: Vancouver (Canadá)
Fecha: 26-30 septiembre 2010
Más información: www.vancouverhypertension2010.com
- **World Parkinson Congress 2010**
Ciudad: Glasgow (Reino Unido)
Fecha: 28 septiembre - 1 octubre 2010
Más información: www.worldpdcongress.org
- **20th Alzheimer Europe Conference**
Ciudad: Luxemburgo (Luxemburgo)
Fecha: 30 septiembre - 2 octubre 2010
Más información: www.alzheimer-europe.org/Conferences/Luxembourg-2010

OCTUBRE

- **Brain, Blood and Iron: Joint International Symposium on Neuroacanthocytosis and Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation**
Ciudad: Bethesda (USA)
Fecha: 1-2 octubre 2010
Más información: www.naadvocacy.org
- **The 7th World Stroke Congress**
Ciudad: Seúl (Corea del Sur)
Fecha: 13-16 octubre 2010
Más información: www2.kenes.com/Stroke/Pages/Home.aspx

- **Treatment of Parkinson's Disease**
Ciudad: São Paulo (Brasil).
Fecha: 16 octubre 2010
Más información: www.movementdisorders.org/education/live_activities.php
- **Congreso Nacional de Alzheimer**
Ciudad: Sevilla (España).
Fecha: 21-23 octubre 2010
Más información: www.congresonacionaldealzheimer.org
- **International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education**
Ciudad: Zagreb (Croacia)
Fecha: 21-24 octubre 2010
Más información: www.docguide.com/crc.nsf/congresses/C65A1E-DEE3E004A28525764D003B0F58
- **10º Congreso bianual de Neuroinmunología de la Sociedad Internacional de Neuroinmunología**
Ciudad: Barcelona (España)
Fecha: 26-30 octubre 2010
Más información: www.isni2010.org
- **The 4th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)**
Ciudad: Sitges, Barcelona (España)
Fecha: 28-31 octubre 2010
Más información: <http://comtecmed.com/cony/2010>
- **New Therapies for Advanced Parkinson's Disease**
Ciudad: Durham (USA)
Fecha: 29 octubre 2010
Más información: www.movementdisorders.org/education

NOVIEMBRE

- **II Encuentro de Neurociencia y Neurología sobre trastornos del Movimiento**
Ciudad: Sevilla (España).
Fecha: 5-6 noviembre 2010.
Más información: www.sen.es/pdf/2010/II_Encuentro_Programa_trastornos_movimiento2010.pdf

- **LXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología**

Ciudad: Barcelona (España)

Fecha: 16-20 noviembre 2010

www.sen.es/reunion2010/index.htm

- **Society for Neuroscience (SfN) - 2010 Annual Meeting**

Ciudad: San Diego (USA)

Fecha: 13-17 noviembre 2010

Más información: www.sfn.org/am2010

DICIEMBRE

- **7th International Congress on Mental Dysfunction & Other Non-motor Features in Parkinson's Disease**

Ciudad: Barcelona (España)

Fecha: 9-12 diciembre 2010

Más información: www2.kenes.com/mdpd2010/pages/home.aspx

ENVÍO DE MANUSCRITOS

Se ruega a los autores una observación detenida de las normas de publicación previa a la preparación de los trabajos, a fin de evitar retrasos en la aparición de los artículos.

1.- Los trabajos deberán ser enviados para su publicación a Revista Española de Trastornos del Movimiento. Editorial Línea de Comunicación, calle Concha Espina, 8º, 1º derecha, 28036 Madrid. Los trabajos se remitirán por correo electrónico (informacion@lineadecomunicacion.com) o en soporte digital junto con una copia impresa, indicando el procesador de textos utilizado.

2.- Los trabajos serán evaluados para su publicación siempre en el supuesto de no haber sido ya publicados, aceptados para publicación o simultáneamente sometidos para su evaluación en otra revista. Los originales aceptados quedarán en propiedad de la revista y no podrán ser reimpresos sin permiso de Revista Española de Trastornos del Movimiento.

3.- La Secretaría acusará recibo de los originales e informará de su aceptación. Asimismo, y cuando lo estime oportuno el Consejo Editorial, serán propuestas modificaciones, debiendo los autores remitir el original corregido en un plazo de 15 días a partir de la recepción del citado informe.

SECCIONES DE LA REVISTA

REVISIONES:

Trabajos amplios sobre un tema de actualidad, donde el autor estudia el tema y revisa la bibliografía escrita hasta la fecha sobre éste.

ORIGINALES:

Trabajos de tipo prospectivo, de investigación clínica, farmacológica o microbiológica, y las contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La extensión máxima del texto será de 15 folios y se admitirán 8 figuras y/o tablas, equivalente a 6 páginas de revista incluyendo figuras, tablas, fotos y bibliografía.

ORIGINALES BREVES (NOTAS CLÍNICAS):

Trabajos originales de experiencias o estudios clínicos, ensayos terapéuticos o casos clínicos de particular interés, cuya extensión no debe superar 5 folios y 4 figuras y/o tablas.

CARTAS AL DIRECTOR:

Comentarios relativos a artículos recientes de la revista, así como observaciones o experiencias que, por su extensión o características, puedan ser resumidas en un texto breve; se admite una tabla y/o figura y un máximo de 10 citas bibliográficas.

OTRAS SECCIONES:

Crítica de libros: textos breves (una página de 2.000 espacios) de críticas de libros para su publicación. Asimismo, se publicarán en la sección agenda los congresos, cursos y reuniones relacionados que se remitan.

**PRESENTACIÓN
Y ESTRUCTURA
DE LOS TRABAJOS**

Los originales deberán ser mecanografiados a doble espacio (30 líneas, 60 pulsaciones), en DIN-A4 por una sola cara, con un margen no inferior a 25 mm, y con las páginas numeradas correlativamente.

ESTRUCTURA:

El trabajo, en general, deberá estar estructurado en diversos apartados: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. En trabajos especialmente complejos podrán existir subapartados que ayuden a la comprensión del estudio.

PRIMERA PÁGINA:

En la primera página figurarán en el orden que se citan:

- 1.- Título: debe ser conciso e informativo.
- 2.- Nombre completo - sin abreviaturas- y apellidos del autor o autores.
- 3.- Centro y Departamento en que se realizó el trabajo.
- 4.- Nombre del autor y dirección para correspondencia.
- 5.- Título corto, inferior a 40 caracteres.

RESUMEN CON PALABRAS CLAVE:

Se acompañará un resumen en castellano de unas cuatro líneas y el mismo traducido al inglés, con palabras clave (10 máximo) también en ambos idiomas.

BIBLIOGRAFÍA:

Las citas se presentarán según el orden de aparición en el texto, con numeración correlativa en superíndices, vaya o no acompañada del nombre de los autores en el texto.

Las citas se comprobarán sobre los originales y se ordenarán según las normas de Vancouver disponibles en <http://www.icm-je.org>

ILUSTRACIONES:

Se podrán publicar en blanco y negro, o a dos colores; si se utilizan fotografías de personas identificables, es necesario tener la autorización para su publicación. Las microfotografías deben incluir escala de medidas.

Si las ilustraciones son originales sobre papel o transparencia, las fotos han de ser de buena calidad, bien contrastadas. No remita fotocopias.

ILUSTRACIONES DIGITALES:

Si puede aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff, con un mínimo de 300 puntos por pulgada.

Si las figuras no son originales, aun cuando cite la procedencia o las modifique, debe obtener permiso de reproducción del autor o de la editorial donde se publicó originalmente.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Nitoman 25 mg comprimidos **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene 25 mg de tetrabenazina. Excipientes: Lactosa monohidrato (64 mg), almidón de maíz (33 mg). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3.FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos de color beige-amarillo, cilíndricos, biplanos, con borde biselado, ranurados y con la marca "CL25". **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1. Indicaciones terapéuticas:** Trastornos del movimiento asociados a Corea de Huntington. **4.2. Posología y forma de administración:** Los comprimidos se administran por vía oral. **Adultos:** Las dosis y forma de administración pueden ser variables por lo que se facilitan pautas orientativas. Se recomienda una dosis inicial de 25 mg tres veces al día. Esta dosis puede aumentarse cada 3 ó 4 días, a razón de 25 mg al día hasta un máximo de 200 mg/día o bien si se alcanza el límite de tolerancia marcado por efectos no deseados, cualquiera que sea la dosis. Si no se observa mejoría a la dosis máxima dentro de los siete días siguientes, es poco probable que el tratamiento sea beneficioso para el paciente, ni aumentando la dosis ni prolongando la duración del tratamiento. **Pacientes de edad avanzada:** No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada, si bien, se ha administrado Nitoman a pacientes de edad avanzada a dosis normales, sin efecto dañino aparente. **Pacientes con insuficiencia renal:** Si se administra tetrabenazina a pacientes con una función renal disminuida, se recomienda que el aumento gradual de la dosis de tetrabenazina sea lento. Además, puede ser necesaria una dosis diaria más baja. **Pacientes con insuficiencia hepática:** Si se administra tetrabenazina a pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda que el aumento gradual de la dosis de tetrabenazina sea lento. Además, puede ser necesaria una dosis diaria más baja. **Niños:** Nitoman no está recomendado para su uso en niños. **4.3. Contraindicaciones:** Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos: Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes, pacientes con depresión que estén en tratamiento con inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (IMAO) (ver sección 4.5), en asociación con levodopa o medicamentos dopaminérgicos anti-Parkinson (ver secciones 4.4 y 4.5), pacientes tratados con reserpina (ver sección 4.5), uso en niños. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Este medicamento debe emplearse con precaución en los siguientes casos: En pacientes con enfermedad de Parkinson, puede aumentar el riesgo de agravamiento de los síntomas de tipo parkinsoniano o de desarrollar un síndrome neuroléptico maligno. Por tanto, debe evaluarse el beneficio/riesgo cuando se prescriben neurolépticos antipsicóticos, incluyendo tetrabenazina, a estos pacientes. Se desaconseja la instauración del tratamiento con tetrabenazina en pacientes tratados con antidepresivos (ver secciones 4.3 y 4.5). Sin embargo, pueden emplearse fármacos antidepresivos para tratar la depresión inducida por la tetrabenazina (ver sección 4.8). El tratamiento con Nitoman debe retirarse gradualmente. La interrupción brusca del mismo podría inducir un síndrome neuroléptico maligno (SNM). Este síndrome también puede aparecer inmediatamente después de comenzar el tratamiento, tras aumentar la dosis o en caso de tratamientos prolongados. Las características clínicas, por lo general, incluyen hipertermia, síntomas extrapiramidales graves con rigidez muscular, disfunción autónoma y niveles de conciencia alterados. También pueden aparecer daños a nivel de músculo esquelético. Si se sospechase la existencia de SNM debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Nitoman e instaurar las medidas de soporte adecuadas. En caso de insuficiencia hepática, se puede reducir sustancialmente el metabolismo de primer paso de la tetrabenazina. Los ensayos clínicos en voluntarios sanos han mostrado que la tetrabenazina produce una ligera prolongación del QTc. Este efecto no fue clínicamente significativo y no hubo diferencia significativa en la duración del QT comparado con el nivel basal en pacientes tratados con tetrabenazina. Sin embargo, como con otros medicamentos de este grupo, se debe tener precaución cuando se administre tetrabenazina con otros medicamentos que incrementen el intervalo QTc, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del QT, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia del corazón, hipocalcemia o hipomagnesemia. La tetrabenazina aumenta las concentraciones séricas de prolactina en humanos. Aunque la amenorrea, galactorrea, ginecomastia y la impotencia pueden ser causadas por un aumento de las concentraciones de prolactina en suero, se desconoce la importancia clínica de las concentraciones de prolactina en suero para la mayoría de los pacientes. Información importante sobre alguno de los componentes del medicamento: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** En presencia de Nitoman los tratamientos con levodopa y los agonistas de dopamina, deben realizarse con precaución, ya que la tetrabenazina inhibe la acción de la levodopa y puede reducir sus efectos (ver secciones 4.3 y 4.4). Nitoman bloquea la acción de la reserpina (ver sección 4.3). No se debe administrar Nitoman inmediatamente después de un tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa ya que puede producir un estado de excitación central e hipertensión. Se recomienda dejar un periodo de 15 días antes de comenzar el tratamiento con NITOMAN, tras interrumpir el tratamiento con IMAO. La tetrabenazina puede potenciar los efectos sedantes del alcohol. Los ensayos in vitro e in vivo indican que los metabolitos de la tetrabenazina, α -DTBZ y β -DTBZ son sustratos del CYP2D6. Se debe tener precaución cuando se administre un inhibidor de CYP2D6 a un paciente que ya está recibiendo una dosis estable de tetrabenazina y se debe considerar la reducción de la dosis de tetrabenazina. Se debe tener precaución si se administra tetrabenazina concomitantemente con otros medicamentos que incrementan el intervalo QTc. **4.6. Embarazo y lactancia:** No existen datos suficientes sobre la utilización de tetrabenazina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos (ver sección 5.3). Nitoman no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. No hay datos sobre el paso de tetrabenazina a leche materna. No se recomienda el uso de Nitoman 25 mg durante la lactancia ya que no existen datos sobre la seguridad para el niño. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Nitoman sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes que Nitoman puede causar somnolencia y por tanto, afectar a su capacidad de realizar tareas específicas (conducir, utilizar maquinaria, etc) en un grado que dependerá de la dosis y de la susceptibilidad de cada individuo. **4.8. Reacciones adversas:** En un 45 % de los casos, las reacciones adversas que ocurren están relacionadas con la dosis. Las reacciones adversas incluyen somnolencia, depresión y parkinsonismo. Estas reacciones adversas generalmente desaparecen tan pronto como el tratamiento se interrumpe. Las reacciones adversas notificadas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuente: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $\leq 1/10.000$; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)). Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy rara: leucopenia. Trastornos psiquiátricos: Muy frecuente: depresión. Frecuente: nerviosismo, ansiedad, confusión, insomnio. Frecuencia no conocida: desorientación, trastornos del sueño, inquietud nerviosa. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: somnolencia, parkinsonismo (puede incluir problemas del equilibrio), temblor o exceso de salivación. Muy rara: síndrome neuroléptico maligno (SNM). Frecuencia no conocida: ataxia, acatisia, distonía, pérdida de memoria, mareo. Trastornos oculares: Muy raras: crisis oculogiras, fotofobia. Trastornos cardíacos: Frecuencia no conocida: bradicardia. Trastornos vasculares: Frecuencia no conocida: hipotensión postural, crisis hipertensivas. Trastornos gastrointestinales: Frecuencia no conocida: problemas con la deglución, náusea, vómito, dolor epigástrico, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca. Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo: Frecuencia no conocida: sudoración. Trastornos del aparato reproductivo y de la mama: Frecuencia no conocida: ciclo menstrual irregular. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuencia no conocida: fatiga, debilidad, hipotermia. En raras ocasiones, se ha descrito un síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado al tratamiento con tetrabenazina (ver sección 4.4). Durante el tratamiento con neurolépticos se han notificado alteraciones cardíacas incluyendo prolongación del QT y arritmias ventriculares (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) que conllevan a una parada cardíaca o muerte súbita no explicada. **4.9. Sobre dosis:** Los síntomas asociados a una sobre dosis incluyen: náuseas, vómitos, diarrea, sudoración, somnolencia, hipotensión e hipotermia, confusión y alucinación. El tratamiento es sintomático. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** **5.1. Propiedades farmacodinámicas: Grupo farmacoterapéutico:** Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX06. La tetrabenazina es un derivado sintético de la bencilquinolizina que produce la depleción de la dopamina y otras monoaminas a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC). Se diferencia de la reserpina por su acción específica sobre el SNC, por una menor actividad periférica y por una menor duración de acción. Los estudios in vitro han mostrado que la tetrabenazina es un inhibidor selectivo del transporte de monoaminas hacia el interior de las vesículas neuronales presinápticas debido a la unión reversible y de corta duración a la proteína VMAT (Transportador Vesicular de Monoaminas). La tetrabenazina tiene una mayor afinidad por VMAT2, que se localiza principalmente a nivel del SNC, que por el VMAT1. Los estudios han mostrado que la dihidrotetrabenazina, el principal metabolito de la tetrabenazina, tiene una afinidad similar y una selectividad más importante por la proteína VMAT2. Es probable que este metabolito sea el principal agente terapéutico. Atravesa la barrera hematoencefálica y actúa, preferentemente, a nivel del núcleo estriado. **5.2. Propiedades farmacocinéticas: Absorción:** Tetrabenazina se absorbe rápida y casi completamente a través del tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad oral es baja y muy variable, porque sufre mayoritariamente efecto primer paso hepático. La biodisponibilidad de su principal metabolito, dihidrotetrabenazina, es del 80 %. Tras la administración de dosis únicas de 12,5, a 50 mg de tetrabenazina, la concentración plasmática máxima aumenta de forma proporcional a la dosis, indicando una cinética lineal. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente a la hora y media. **Distribución:** Se une a proteínas entre el 83-85 %. El volumen de distribución es alto. Tras la administración normal no se ha observado que se produzca acumulación significativa. **Metabolismo:** Los metabolitos de tetrabenazina se forman a nivel hepático. Los datos in vitro han mostrado que la tetrabenazina se metaboliza principalmente via CYP2D6. Se han encontrado nueve metabolitos en orina, 4 de ellos conjugados con ácido glucurónico. Los principales metabolitos de la tetrabenazina son α y β - dihidrotetrabenazina, ambos son activos. El AUC de α -dihidrotetrabenazina es 0,8-4,2 veces mayor (media de 2,9) que el AUC de β -dihidrotetrabenazina. **Eliminación:** La eliminación de la tetrabenazina se realiza, mayoritariamente, a través de la orina, en forma de metabolitos (menos del 2 % de la tetrabenazina administrada se elimina de forma inalterada). La semivida de eliminación de la α -dihidrotetrabenazina es, aproximadamente, 4-5 horas y de la β -dihidrotetrabenazina 2-4 horas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad: Toxicidad:** En animales se han observado efectos neuronales y hormonales relacionados con la actividad farmacológica de la tetrabenazina. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción. Los efectos observados a los niveles plasmáticos de los principales metabolitos en ratones, los cuales fueron varias veces mayores a los esperados a la dosis máxima recomendada en humanos, fueron un aumento en el peso del hígado y una disminución en el peso del timo, bazo, glándulas adrenales y corazón. Tras la administración de tetrabenazina a ratas embarazadas, se observó un mayor número de crías nacidas muertas y crías con bajo peso al nacer a las dosis maternales tóxicas. Durante la lactancia hubo un porcentaje bajo de supervivencia, se observó un retraso en el crecimiento de las crías jóvenes y un número de crías mostró rasgos de desarrollo retardado. Parte de estos datos pueden justificarse por un cuidado materno insuficiente. En cultivos de células de hamster solo se observó genotoxicidad a concentraciones citotóxicas. En vista de la concentración y la ausencia de cualquier efecto observable in vivo, estos hallazgos probablemente no son significativos para el uso de tetrabenazina en humanos. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con tetrabenazina. **6. DATOS FARMACÉUTICOS:** **6.1. Lista de excipientes:** Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Talco, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo (E 172). **6.2. Incompatibilidades:** No procede. **6.3. Periodo de validez:** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Frasco y tapón a prueba de niños, de HDPE blanco, que contiene 112 comprimidos. **6.6. Precauciones especiales de eliminación:** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** UCB Pharma, S.A. Pº de la Castellana 141, Planta 15 28046 Madrid. **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 70.142. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Octubre 2008 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Octubre 2008.

PRESENTACIÓN Y PRECIO: Nitoman 25 mg Envase con 112 comprimidos: PVP: 177,81 € y PVP IVA: 184,92 €.

REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN: Medicamento sujeto a prescripción médica. Incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Aportación Normal.

BIBLIOGRAFÍA:

- Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology*. 1997;48:358-362.
- Marshall FJ et al for the Huntington Study Group. *Neurology* 2006; 66: 366-372.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 2 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 10 cm² contiene 4,5 mg de rotigotina. *Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 4 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 20 cm² contiene 9,0 mg de rotigotina. *Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 6 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 30 cm² contiene 13,5 mg de rotigotina. *Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 8 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 40 cm² contiene 18,0 mg de rotigotina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *"Lista de excipientes"*. **FORMA FARMACÉUTICA:** Parche transdérmico. Parche fino de tipo matriz con forma cuadrada y esquinas redondeadas, compuesto por tres capas. La parte exterior de la capa cobertora es de color tostado y lleva impresa la leyenda Neupro 2 mg/24 h, Neupro 4 mg/24 h, Neupro 6 mg/24 h o Neupro 8 mg/24 h. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.**

Síndrome de Piernas Inquietas. *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico.* Neupro está indicado para el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave en adultos. **Enfermedad de Parkinson.** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.* Neupro está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (es decir sin L-dopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad, durante los estadios finales, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fin de dosis o fluctuaciones "on-off"). **Posología y forma de administración.** Neupro se aplica una vez al día. El parche se debe aplicar aproximadamente a la misma hora todos los días. Debe dejarse sobre la piel durante 24 horas y después de ese tiempo, sustituirlo por otro nuevo que debe colocarse en un lugar de aplicación diferente. Si el paciente olvida ponerse el parche a su hora habitual, o si se desprende el parche que se ha puesto, se debe aplicar otro parche nuevo para el resto del día. **Posología:**

Las recomendaciones posológicas se basan en las dosis nominales. **Síndrome de Piernas Inquietas.** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico.* La administración debe comenzar con una única dosis diaria de 1 mg/24 h. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse con incrementos semanales de 1 mg/24 h hasta una dosis máxima de 3 mg/24 h. La necesidad de continuar con el tratamiento se debe reconsiderar cada 6 meses. **Enfermedad de Parkinson.** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.* **Posología en pacientes con enfermedad de Parkinson en etapas iniciales:** La administración debe comenzar con una única dosis diaria de 2 mg/24 h, con incrementos semanales de 2 mg/24 h, pudiéndose 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 ó 4 semanas, con dosis de 6 mg/24 h u 8 mg/24 h, respectivamente. La dosis máxima es de 8 mg/24 h. **Posología en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones:** La administración debe comenzar con una dosis única diaria de 4 mg/24 h y después aumentarse en incrementos semanales de 2 mg/24 h hasta una dosis efectiva no superior a la dosis máxima de 16 mg/24 h. Una dosis de 4 mg/24 h ó 6 mg/24 h puede ser eficaz en algunos pacientes. Para la mayoría de los pacientes, la dosis efectiva se alcanza en 3 a 7 semanas, con dosis de 8 mg/24 h hasta una dosis máxima de 16 mg/24 h. En el caso de dosis mayores de 8 mg/24 h pueden usarse varios parches para alcanzar la dosis final, por ejemplo, se puede alcanzar la dosis de 10 mg/24 h combinando un parche de 6 mg/24 h y otro de 4 mg/24 h.

Interrupción del tratamiento: Síndrome de Piernas Inquietas. *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico.* El tratamiento con Neupro debe retirarse gradualmente. La dosis diaria debe reducirse en 1 mg/24 h, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa de Neupro (ver sección *"Advertencias y precauciones especiales de empleo"*). Siguiendo estas indicaciones, no se ha observado que se produzca efecto rebote (empeoramiento de los síntomas con una intensidad mayor a la inicial tras la interrupción del tratamiento). **Enfermedad de Parkinson.** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.* El tratamiento con Neupro debe retirarse gradualmente. La dosis diaria debe reducirse en 2 mg/24 h, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa de Neupro (ver sección *"Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Insuficiencia hepática y renal: No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada ni en pacientes con insuficiencia renal leve o grave, incluso en aquellos que requieren diálisis. Se aconseja precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que puede disminuir el aclaramiento de rotigotina. No se ha estudiado el uso de Neupro en este grupo de pacientes. Se debe disminuir la dosis de Neupro en el caso de que se produzca un empeoramiento de la insuficiencia hepática del paciente. Un empeoramiento agudo de la función renal del paciente puede producir la acumulación inesperada de las concentraciones de rotigotina. **Niños y adolescentes:** No se recomienda el uso de Neupro ni en niños ni en adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Método de administración:** El parche debe aplicarse sobre piel limpia, seca, intacta y sana en el abdomen, muslo, cadera, costado, hombro o en la parte superior del brazo. No se debe aplicar un parche en la misma zona antes de que hayan pasado 14 días desde la anterior aplicación. Neupro no debe aplicarse sobre piel enrojecida, irritada o dañada (ver sección *"Advertencias y precauciones especiales de empleo"*). **Uso y manipulación:**

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 firmemente. 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, aplique un parche nuevo para el resto del periodo de administración de 24 horas. No se debe cortar el parche en trozos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Pacientes que vayan a someterse a estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión (ver sección *"Advertencias y precauciones especiales de empleo"*). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.* Si un paciente con la enfermedad de Parkinson no está suficientemente controlado durante el tratamiento con rotigotina, el cambio a otro agonista dopaminérgico puede proporcionar beneficios adicionales (ver sección *"Propiedades farmacodinámicas"*). La capa de acondicionamiento de Neupro contiene aluminio, por lo que se debe retirar el parche de Neupro para evitar quemaduras en la piel cuando el paciente se someta a un estudio de imagen por resonancia magnética (RM) o cardioversión. Los agonistas de la dopamina alteran la regulación sistémica de la presión arterial, por lo que pueden provocar hipotensión postural u ortostática. Estos episodios también han aparecido durante el tratamiento con Neupro, si bien con una incidencia similar a la de los pacientes tratados con placebo. Asimismo, se han descrito síncope asociados a Neupro, aunque también con una tasa similar a la de los pacientes tratados con placebo. Se recomienda monitorizar la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión ortostática relacionado con el tratamiento dopaminérgico. El tratamiento con Neupro se ha asociado a somnolencia y episodios de inicio repentino del sueño. El inicio repentino del sueño puede aparecer durante las actividades cotidianas, a veces sin signos previos de aviso. El médico responsable debería evaluar continuamente la aparición de somnolencia o adormecimiento, ya que los pacientes no reconocen su presencia hasta que se les interroga directamente. En caso de que se produzca, debe considerarse la posibilidad de disminuir la dosis o suspender el tratamiento. Asimismo, en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo rotigotina, se han notificado casos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad. Tras la retirada brusca del tratamiento dopaminérgico se han descrito síntomas indicativos de síndrome neuroléptico maligno. Por lo tanto, se recomienda interrumpir gradualmente el tratamiento (ver sección *"Posología y forma de administración"*).

Se ha descrito la aparición de alucinaciones, por lo que los pacientes deben ser informados al respecto. Complicaciones fibróticas: En algunos pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos derivados de la ergotamina se han descrito casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe el tratamiento, no siempre se produce la desaparición completa. Aunque parece que estas reacciones adversas están relacionadas con la estructura ergolínea de estos compuestos, se desconoce si otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina también pueden producirlos. No se debe administrar neuroléptico como antiemético a pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos (ver también sección *"Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*). Se recomienda realizar una monitorización oftalmológica a intervalos periódicos, especialmente si aparecen problemas de visión. No se debe aplicar calor externo en la zona del parche (por ejemplo, luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor, como la sauna o un baño caliente). Pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de aplicación y normalmente son leves o moderadas. Se recomienda rotar el lugar de aplicación diariamente (p. ej., cambiar del lado derecho al lado izquierdo y de la parte superior del cuerpo a la inferior). Se debe evitar aplicar el parche en el mismo sitio antes de que hayan pasado 14 días desde la última aplicación en dicha zona. Se debe realizar un estudio del balance riesgo-beneficio de la administración de Neupro al paciente en los siguientes casos: si aparecen reacciones en el lugar de aplicación que duren más de varios días o que sean persistentes; si aumenta la intensidad de las reacciones o si la reacción cutánea se extiende fuera del lugar de aplicación. Si se produce un exantema cutáneo o irritación debido al parche transdérmico, se debe evitar la exposición a la luz solar directa hasta que desaparezca completamente. La exposición podría provocar cambios en la coloración cutánea. Se debe interrumpir el tratamiento con Neupro si se observa una reacción cutánea generalizada asociada al uso de este medicamento (p. ej., exantema alérgico de tipo eritematoso, macular o papular o prurito). La incidencia de algunas reacciones adversas dopaminérgicas, como alucinaciones, discinesia y edema periférico es, generalmente, mayor cuando se administra en combinación con L-dopa en pacientes con Parkinson, lo que debe ser tenido en cuenta cuando se prescribe rotigotina. En estudios clínicos en pacientes con Parkinson, las tasas específicas de 6 meses de edema periférico permanecieron alrededor del 4% durante todo el periodo de observación de hasta 36 meses. Neupro contiene metabisulfito de sodio, un sulfito que puede producir reacciones alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos y, en algunas personas susceptibles, episodios asmáticos que pueden poner en peligro la vida o no ser tan graves. *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico.* Puede producirse un empeoramiento paradójico (augmentation) en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas. El empeoramiento paradójico (augmentation) está relacionado con la aparición temprana de los síntomas por la noche (o incluso por la tarde), con el aumento de la gravedad de los síntomas, y con la propagación de los síntomas a otras partes del cuerpo. Basándose en 2 ensayos de seguimiento en fase abierta de 1 año de duración, los síntomas que reflejan un empeoramiento paradójico (augmentation) clínicamente relevante y no relevante pueden alcanzar el 9,4%. Sin embargo, en base a dos ensayos doble ciego, controlados con placebo de 6 meses de duración, se observó que el 1,5% de los pacientes tratados con rotigotina presentaron un empeoramiento paradójico (augmentation) clínicamente relevante frente al 0,5% de los pacientes tratados con placebo. En dos ensayos de seguimiento en fase abierta durante los siguientes 12 meses, el índice de empeoramiento paradójico (augmentation) clínicamente relevante fue de un 2,9%. Ninguno de estos pacientes abandonó el tratamiento debido al empeoramiento paradójico (augmentation).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Como rotigotina es un agonista dopaminérgico, se supone que los antagonistas dopaminérgicos como los neurolépticos (p. ej., las fenotiazinas, butirofenonas o tioxantenos) o metoclopramida disminuyen la eficacia de Neupro, por lo que debería evitarse su administración conjunta. Debido a los posibles efectos aditivos, se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante de rotigotina junto con sedantes u otros depresores del SNC (sistema nervioso central) (p. ej., benzodiazepinas, antipsicóticos o antidepresivos) o junto con alcohol. La administración concomitante de L-dopa y carbidopa con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina, y la administración de rotigotina tampoco afectó a la farmacocinética de L-dopa y carbidopa. La administración concomitante de domperidona con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina. La administración concomitante de omeprazol (inhibidor del CYP2C19), a dosis de 40 mg/día, no afectó a la farmacocinética ni al metabolismo de rotigotina en voluntarios sanos. La administración de Neupro puede potenciar la reacción adversa dopaminérgica de L-dopa y provocar o exacerbar una discinesia preexistente, como se describe con otros agonistas dopaminérgicos. La administración concomitante de rotigotina (3 mg/24 h) con anticonceptivos orales, no afectó ni a la farmacodinamia ni a la farmacocinética de los anticonceptivos orales (0,03 mg etinilestradiol, 0,15 mg levonorgestrel). No se han estudiado las interacciones con otras formas hormonales anticonceptivas. **Embarazo y lactancia.** No hay datos adecuados acerca de la administración de Neupro a embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos teratogénicos ni en ratas ni en conejos, pero se ha observado toxicidad embrionaria en ratas y ratones a dosis tóxicas para la madre. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar rotigotina durante el embarazo. Como rotigotina disminuye la secreción de prolactina en el ser humano, se espera que se produzca una inhibición de la lactancia. En los estudios con ratas se ha demostrado que rotigotina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe interrumpir la lactancia debido a la ausencia de datos en el ser humano. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Rotigotina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con rotigotina que presenten somnolencia y/o episodios de inicio repentino del sueño que se abstengan de conducir o participar en actividades (p. ej., manejo de máquinas) en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás, hasta que tales episodios de sueño recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido (ver también secciones *"Advertencias y precauciones especiales de empleo"* e *"Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

Reacciones adversas. Síndrome de Piernas Inquietas. *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico.* A partir del análisis conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron un total de 748 pacientes tratados con Neupro y 214 pacientes tratados con placebo, se calculó que el 65,2% de los pacientes tratados con Neupro y el 33,2% de los pacientes tratados con placebo presentaron al menos una reacción adversa. Al inicio del tratamiento pueden presentarse reacciones adversas dopaminérgicas como náuseas y vómitos, que suelen ser de intensidad leve o moderada incluso si continúa el tratamiento. Las reacciones adversas (RA) descritas en más del 10% de los pacientes tratados con Neupro son náuseas, reacciones en el lugar de aplicación, problemas de astenia y cefalea. En los ensayos en los que se rotó el lugar de aplicación, tal como se indica en las instrucciones incluidas en la ficha técnica y en el prospecto del envase, el 34,2% de los 748 pacientes que usaron Neupro presentó reacciones en el lugar de aplicación. La mayoría de las cuales fueron leves o moderadas y limitadas a las zonas de aplicación. Las reacciones en el lugar de aplicación produjeron la interrupción del tratamiento en el 7,2% de los pacientes. En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas notificadas en todos los estudios realizados en pacientes con el Síndrome de Piernas Inquietas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| Clasificación por Órgano/sistema según MedDRA | Muy frecuentes $\geq 1/10$ | Frecuentes $\geq 1/100, < 1/10$ | Poco frecuentes $\geq 1/1.000, < 1/100$ |
|---|--|---|--|
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas | Vómitos, dispepsia | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacciones en el lugar de la aplicación ^a (incluyendo eritema, prurito, irritación, erupción, dermatitis vesiculares, dolor, eczema, inflamación, hinchazón, decoloración, pápulas, excoriaciones, urticaria, hipersensibilidad), Problemas de astenia ^a (incluyendo fatiga, astenia y malestar) | Irritabilidad | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad | |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Somnolencia | |
| Trastornos psiquiátricos | | Ataques de sueño/Episodios de sueño repentino, Trastornos del deseo sexual (incluyendo hipersexualidad, aumento de la libido), Insomnio, Trastornos del sueño, Sueños anormales | Trastornos compulsivos (incluyendo ludopatía, actos compulsivos como el jugueteo), Trastorno obsesivo compulsivo |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Prurito | |
| Trastornos vasculares | | Hipertensión | Hipotensión ortostática |

^a Término de Alto Nivel (HLT según MedDRA). El índice de abandono se evaluó en 3 ensayos clínicos con una duración de hasta 3 años. El porcentaje de pacientes que abandonaron fue del 25-38% durante el primer año, del 10% en el segundo año y del 11% en el tercer año. Debe realizarse una evaluación periódica de la eficacia, junto con la evaluación de la seguridad incluyendo el empeoramiento paradójico (augmentation). **Enfermedad de Parkinson.** Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico. A partir del análisis conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron 1.307 pacientes tratados con Neupro y 607 tratados con placebo, se calculó que el 72,3% de los pacientes tratados con Neupro y el 57,8% de los tratados con placebo presentaron al menos una reacción adversa. Al inicio del tratamiento pueden presentarse reacciones adversas dopaminérgicas como náuseas y vómitos, que suelen ser leves o moderadas y transitorias aunque continúe el tratamiento. Las reacciones adversas (RA) descritas en más del 10% de los pacientes tratados con Neupro parche transdérmico son náuseas, vómitos, reacciones en el lugar de aplicación, somnolencia, mareos y cefalea. En los estudios en los que se rotó el lugar de aplicación como se indica en las instrucciones incluidas en la ficha técnica y en el prospecto del envase, el 35,7% de los 830 pacientes que usaron Neupro 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. Las reacciones en el lugar de aplicación produjeron la interrupción del tratamiento en el 4,3% de los pacientes. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. En la Tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas notificadas en todos los estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson.

| Órganos y sistemas según el MedDRA | Muy frecuentes $\geq 1/10$ | Frecuentes $\geq 1/100, < 1/10$ | Poco frecuentes $\geq 1/1.000, < 1/100$ | Raras $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ |
|--|--|---|---|--|
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Hipersensibilidad | |
| Trastornos psiquiátricos | | Trastornos de la percepción (incluyendo alucinaciones, alucinaciones visuales, alucinaciones auditivas, ilusiones), Insomnio, Trastorno del sueño, Pesadillas, Sueños anormales | Crisis de sueño/ Episodios de sueño repentino, Paranoia, Trastornos del deseo sexual (incluyendo hipersexualidad, aumento de la libido), Trastornos compulsivos (incluyendo ludopatía, actos compulsivos como el jugueteo), Estado de confusión | Trastorno psicótico, Trastorno obsesivo compulsivo |
| Trastornos del sistema nervioso | Somnolencia, mareos, Cefalea | Alteraciones de la conciencia NECA (incluyendo síncope, síncope vasovagal, pérdida de conciencia), Discinesia, Mareos posturales, Letargo | | Convulsión |
| Trastornos oculares | | | Visión borrosa, Trastornos visuales, Fotopsia | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Vértigo | | |
| Trastornos cardíacos | | Palpitaciones | Fibrilación auricular | Taquicardia supraventricular |
| Trastornos vasculares | | Hipotensión ortostática, Hipertensión | Hipotensión | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Hipo | | |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas, Vómitos | Estreñimiento, Sequedad de boca, Dispepsia | Dolor abdominal | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Eritema, Hiperhidrosis, Prurito | Prurito generalizado, Irritación cutánea, Dermatitis de contacto | Rash generalizado |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | Disfunción eréctil | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacciones en el lugar de aplicación e instilación (incluyendo eritema, prurito, irritación, rash, dermatitis, vesículas, dolor, eczema, inflamación, hinchazón, decoloración, pápulas, excoriaciones, urticaria, hipersensibilidad) | Edema periférico, Problemas de astenia ^a (incluyendo fatiga, astenia, malestar) | | Irritabilidad |
| Exploraciones Complementarias | | Disminución de peso | Aumento de enzimas hepáticas (incluyendo GGT, GPT y GOT), Aumento de peso, Aumento de la frecuencia cardíaca | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | Caidas | | |

^a Término de Alto Nivel (HLT según diccionario MedDRA)

Ambas indicaciones. Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico. El uso de Neupro se ha asociado a somnolencia, incluyendo excesiva somnolencia diurna y episodios de sueño repentino. En casos aislados, los "episodios de sueño repentinos" se produjeron mientras se conducía un vehículo, provocando accidentes de tráfico. Ver también secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas". En los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo Neupro, se han descrito síntomas de ludopatía, aumento de la libido y hipersexualidad, generalmente reversibles tras una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. **Sobredosis.** Las reacciones adversas que pueden producirse con mayor probabilidad en caso de sobredosis, son las relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, como náuseas, vómitos, hipotensión, movimientos involuntarios, alucinaciones, confusión, convulsiones y otros signos de estimulación dopaminérgica central. No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de los agonistas dopaminérgicos. Si se sospecha que se ha producido una sobredosis, se deben retirar inmediatamente el/los parche/s del paciente. Tras la retirada del parche disminuyen las concentraciones de rotigotina. Antes de interrumpir completamente el tratamiento con rotigotina ver sección "Posología y forma de administración". Se debe monitorizar cuidadosamente la frecuencia cardíaca, el ritmo cardíaco y la presión arterial. Como la rotigotina presenta un porcentaje de unión a proteínas superior al 90%, la realización de diálisis no parece tener utilidad. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas de soporte generales para mantener las constantes vitales. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes:** *Capa cobertura:* Lámina de poliéster, siliconada, aluminizada y coloreada con una capa de pigmento (dióxido de titanio (E171), pigmento amarillo 95 y pigmento rojo 166) e impresa (pigmento rojo 144, pigmento amarillo 95 y pigmento negro 7). *Matriz autoadhesiva:* Poli (dimetilsiloxano, trimetilsilil silicato) copolimerizado, povidona K90, metabisulfito sódico (E223), palmitato de ascorbilo (E304) y DL- α -tocopherol (E307). *Recubrimiento protector:* Lámina de poliéster transparente recubierta de fluoropolímero. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 18 meses. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar en el embalaje original. **Naturaleza y contenido del envase.** Cada envase contiene sobres que pueden abrirse despegando los bordes: Un lado del sobre está compuesto por un copolímero de etileno (capa más interna), una lámina de aluminio, una película de polietileno de baja densidad y papel; el otro lado está compuesto por polietileno (capa más interna), aluminio, copolímero de etileno y papel. Cada envase contiene 7, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ó 100 parches transdérmicos sellados individualmente en sobres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación.** Una vez utilizado, el parche todavía contiene principio activo. Después de retirarlo se debe plegar por la mitad, con los lados adhesivos hacia dentro de forma que la capa de la matriz no quede expuesta, introduciéndolo en el sobre original y después desechándolo fuera del alcance de los niños. La eliminación de los parches, tanto los utilizados como los no utilizados y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local o serán devueltos a la farmacia. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** SCHWARZ PHARMA Ltd. Shannon, Industrial Estate, Co. Clare, Irlanda. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** De EU/1/05/331/001 a EU/1/05/331/037. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN.** 15/02/2006. **P.V.P. IVA.** Neupro 2 mg/24 h, 7 parches: 40,21 €; Neupro 4 mg/24 h, 28 parches: 105,19 €; Neupro 6 mg/24 h, 28 parches: 136,74 €; Neupro 8 mg/24 h, 28 parches: 159,86 €; Neupro 2 mg/24 h + 4 mg/24 h + 6 mg/24 h + 8 mg/24 h, 7+7+7+7 parches: 128,87 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Neupro 4 mg/24 h, 6 mg/24 h y 8 mg/24 h, 28 parches, y Neupro 2 mg/24 h + 4 mg/24 h + 6 mg/24 h + 8 mg/24 h, 7+7+7+7 parches, incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, aportación reducida del beneficiario. Neupro 2 mg/24 h, 7 parches, no está incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Las presentaciones de Neupro 1 mg/24 h y 3 mg/24 h no están comercializadas en España. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Mayo/2010.

En todos los estadios de la Enfermedad de Parkinson¹



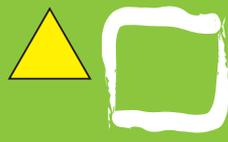
09:00
Paseo por la mañana
con el perro

16:00
Reunión con
los amigos

23:00
Preparados para
dormir bien

Mejores días, mejores noches

24 horas de eficacia con
liberación continua y
uniforme de Neupro[®]

 **Neupro[®]**

rotigotina parche transdérmico

Mejores días, mejores noches



1. Ficha Técnica Neupro.

© UCB S.A. 2008. Todos los derechos reservados.
Neupro[®] es una marca registrada de UCB Group de compañías.