

I NUOVI DOPAMINOAGONISTI: le formulazioni a rilascio prolungato

Maria Guarino

Centro Disordini Del Movimento

UO Neurologia

Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

I dopaminoagonisti

- I dopaminoagonisti (DA) sono stati scoperti negli anni 70, nello sforzo di **ridurre l'incidenza e la severità delle complicanze motorie correlate al trattamento a lungo termine con la Levodopa** (fluttuazioni motorie, discinesie).
- Bromocriptina fu il primo DA che si dimostrò efficace nel controllo dei complicanze motorie negli RCT, poi seguì pergolide. Venivano proposti prevalentemente nella **fase avanzata** di malattia
- Alla metà circa degli anni 90. I DA sono stati studiati e proposti non solo in add-on alla LD nella fase tardiva di malattia, ma anche in **monoterapia**, come prima linea di trattamento della fase iniziale della MP
- Gli ultimi DA scoperti sono ropirinolo, pramipexolo e rotigotina. L'efficacia di **questi DA sia in monoterapia** in fase iniziale di malattia sia in aggiunta alla ID nella fase tardiva è stata ampiamente documentata in grandi RCT.

Vantaggi



- Classe di farmaci capace di **stimolare direttamente i recettori per la dopamina post-sinaptici**, in virtù della presenza nella configurazione molecolare di una parte chimicamente simile alla dopamina
- Non necessitano di conversione metabolica a dopamina a differenza della Levodopa
- Non hanno problemi di assorbimento e/o di interferenza con cibi o di trasporto attraverso la Barriera ematoencefalica
- Hanno una specificità per i sottotipi recettoriali dopaminergici D_2/D_3
- Hanno una lunga emivita (specialmente le formulazioni a lento rilascio) che si traduce in una **stimolazione continua del recettore dopaminergico**, rispetto alla levodopa

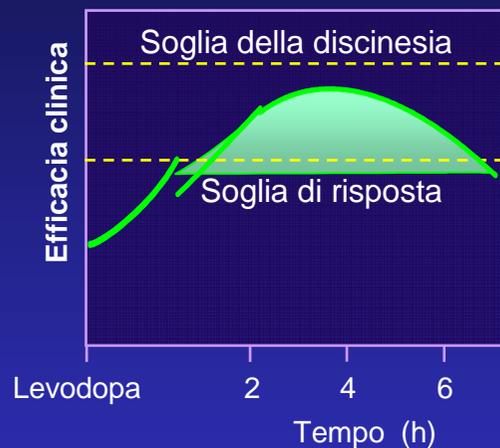
Meccanismi responsabili delle complicanze motorie correlate all'uso della L-Dopa

- La stimolazione fisiologica dei recettori striatali dopaminergici è generalmente continua e tonica
- La stimolazione pulsatile indotta da sostanze a breve emivita come la levodopa è stato proposto come il principale meccanismo responsabile delle fluttuazioni motorie e delle discinesie.
- I DA determinando una stimolazione dopaminergica continua si correlano ad una più bassa incidenza di complicanze motorie rispetto alla levodopa.
- E' stato anche suggerito un ruolo neuroprotettivo dei DA in alcuni modelli sperimentali, ma ancora non dimostrato nei trial clinici.

- Circa il **40% dei pazienti** che iniziano la LD in monoterapia, dopo 5 anni presentano complicanze motorie
- La **quantità di LD giornaliera** è il fattore di rischio più associato alla comparsa di discinesie (necessità di usare la dose minima efficace di LD)
- L'uso dei **DA riduce significativamente** la comparsa di complicanze motorie ed in genere i pazienti necessitano di aggiungere LD per un migliore controllo dei sintomi motori dopo 3-5 anni.

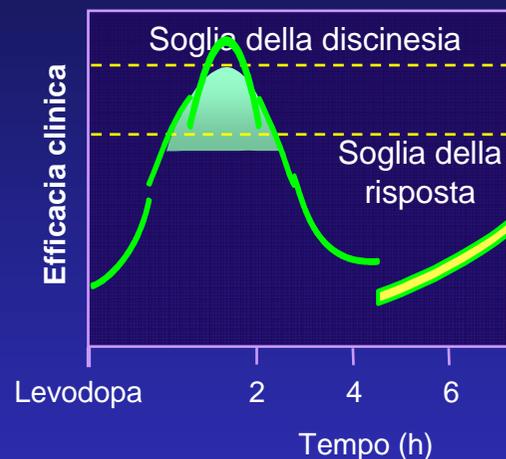
Risposta alla Levodopa ed evoluzione delle complicanze motorie

Trattamento della fase iniziale



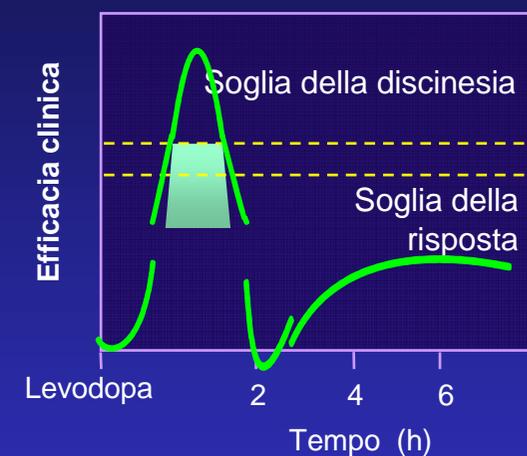
ON

Trattamento della fase intermedia



ON

Trattamento della fase avanzata



ON

- Risposta motoria di lunga durata
- Bassa incidenza di discinesie

- Risposta motoria di breve durata
- Aumentata incidenza di discinesia

- Risposta motoria di breve durata
- Periodi "On" associati a discinesie

Dopaminoagonisti

Principio attivo	Nome commerciale
Ergot-derivati (DA di I generazione)	
bromocriptina	Parlodel cps
pergolide	Nopar cpr
cabergolina	Cabaser cpr
Non ergot-derivati	
apomorfina	Apofin fl, penject (uso prevalente in add on)
Ropinirolo	Requip RP cpr
Pramipexolo	Mirapexin RP cpr
Rotigotina	Neupro cerotto

**ERGOT-derivati sono attualmente di II scelta
per il rischio di fibrosi pleuropolmonare e delle valvole cardiache**

Linee Guida NICE 2006

Table 7.1 Options for initial pharmacotherapy in early PD

	First-choice option	Symptom control	Possible risk of side effects	
			Motor complications	Other adverse events
Levodopa	✓	+++	↑	↑
Dopamine agonists	✓	++	↓	↑
MAOB inhibitors	✓	+	↓	↑
Anticholinergics	×	Lack of evidence	Lack of evidence	Lack of evidence
Beta-blockers	×	Lack of evidence	Lack of evidence	Lack of evidence
Amantadine	×	Lack of evidence	Lack of evidence	Lack of evidence

+++ = Good degree of symptom control.

++ = Moderate degree of symptom control.

+ = Limited degree of symptom control.

↑ = Evidence of increased motor complications/other adverse events.

↓ = Evidence of reduced motor complications/other adverse events.

Linee Guida NICE 2006

Table 7.4 Options for adjuvant pharmacotherapy in later PD

Adjuvant therapy for later PD	First-choice option	Symptom control	Possible risk of side effects	
			Motor complications	Other adverse events
Dopamine agonists	✓	++	↓	↑
COMT inhibitors	✓	++	↓	↑
MAOB inhibitors	✓	++	↓	↑
Amantadine	×	NS	↓	↑
Apomorphine	×	+	↓	↑

+++ = Good degree of symptom control.

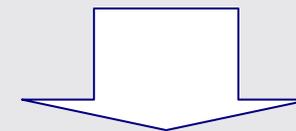
++ = Moderate degree of symptom control.

+ = Limited degree of symptom control.

↑ = Evidence of increased motor complications/other adverse events.

↓ = Evidence of reduced motor complications/other adverse events.

NS = Non-significant result.



Riduzione dosi di Levodopa

Efficacia dei farmaci dopaminergici sui sintomi non-motori

	Levodopa	Dopaminoagonisti
Depressione	Non testato	Possibile per pramipexolo e rotigotina
Cognitività	IR: +	Non conosciuto
Restless	Effetto per breve periodo	Pramipexolo/Ropirinolo/Rotigotina: +
Disturbi Sonno	CR: +	Frammentazione sonno: Pramipexolo/Ropirinolo/ Rotigotina: +
Freezing	Non effetto	Non effetto, possibile peggioramento

Dopaminoagonisti con formulazioni a rilascio prolungato

- Favoriscono una stimolazione dopaminergica continua
- Riducono il rischio di complicanze motorie

- Monosomministrazione
- Semplificazione del regime di trattamento
- Migliore aderenza al trattamento
- Ottimizzazione di efficacia e tollerabilità nella pratica clinica

Il problema della compliance nella MP

Drug Adherence in Parkinson's Disease

Norman A. Leopold, DO,^{1*} Marcia Polansky, PhD,² and Marcia R. Hurka, RN³

During a 28-day observation period, a significant nonadherence (i.e. < 80% of doses taken correctly) occurred in 15,3% of patients and only 4 of 39 (10.26%) subjects had complete schedule adherence.

Suboptimal Medication Adherence in Parkinson's Disease

Katherine A. Grosset, MBChB,* Ian Bone, FRCP, and Donald G. Grosset, MD

Worse compliance was associated with increasing numbers of PD medications.

N.A. Leopold et al., *Movement Disorders* 19 (2004): 513-517.

K.A. Grosset et al., *Movement Disorders* 20 (2005): 1502-1507.

Ropinirolo Rilascio Prolungato

- Agonista dopaminergico D2-D3
- Dal 2008 è disponibile ropinirolo RP che consente la costante liberazione del farmaco nelle 24 h permettendo la monosomministrazione giornaliera
- Formulazioni 2 mg-4mg-8mg
- Titolazione in alcune settimane passando dall'assunzione di 2 compresse contemporaneamente
- Il farmaco ha dimostrato un profilo di efficacia e sicurezza paragonabile a quello delle compresse a rilascio immediato, sia in fase iniziale di malattia che avanzata.

⇒ I dati disponibili suggeriscono che è possibile effettuare immediatamente lo switch a ropinirolo a rilascio prolungato, mantenendo lo stesso dosaggio della formulazione a rilascio immediato, ma utilizzando la somministrazione unica.

Concentrazioni plasmatiche nel tempo profili di Ropirinolo RP e standard

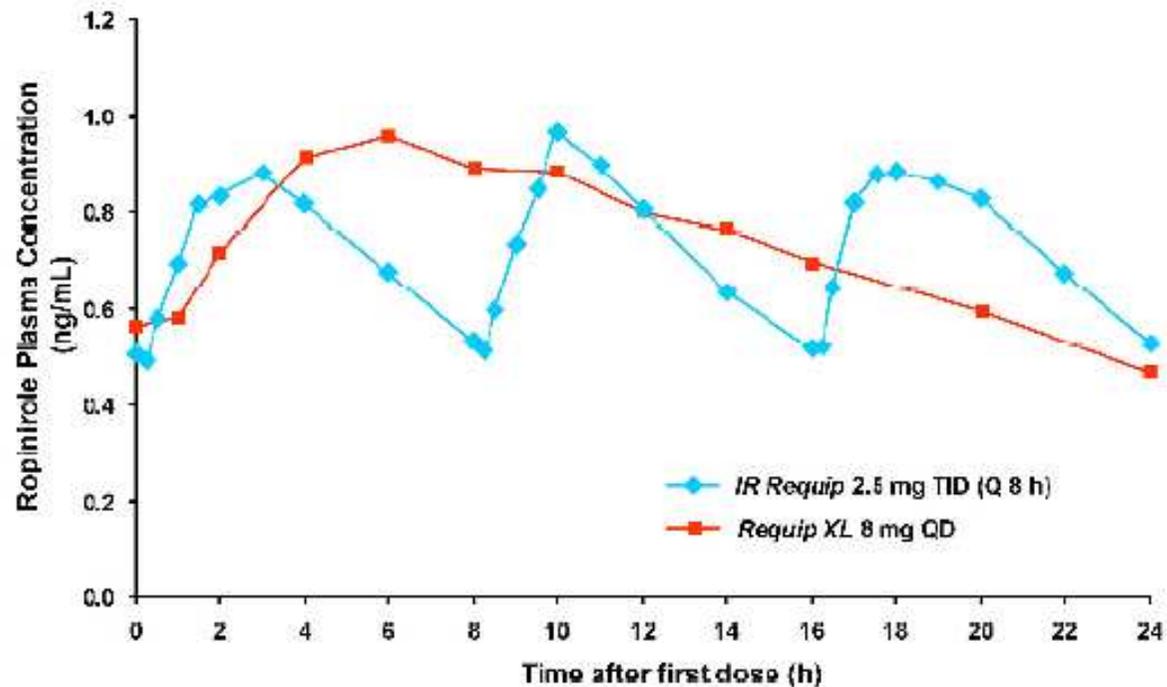
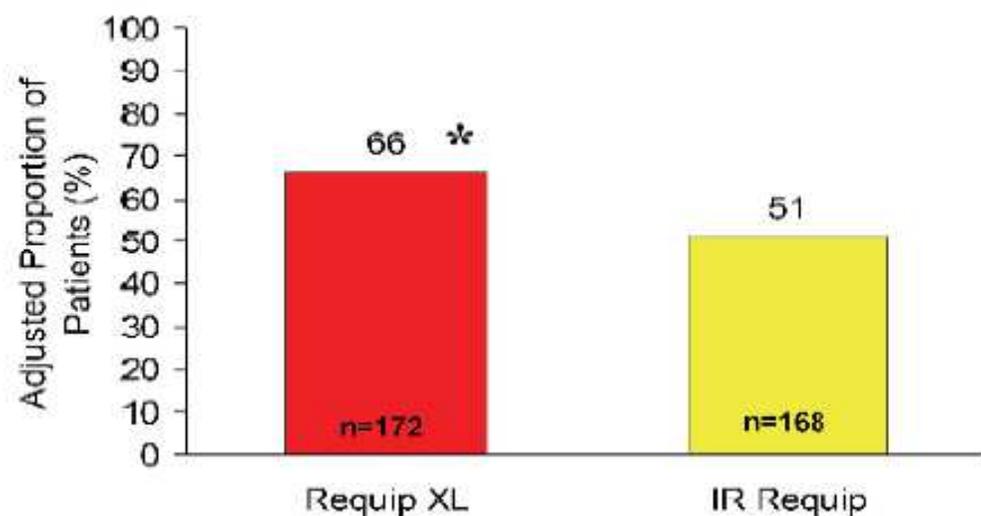
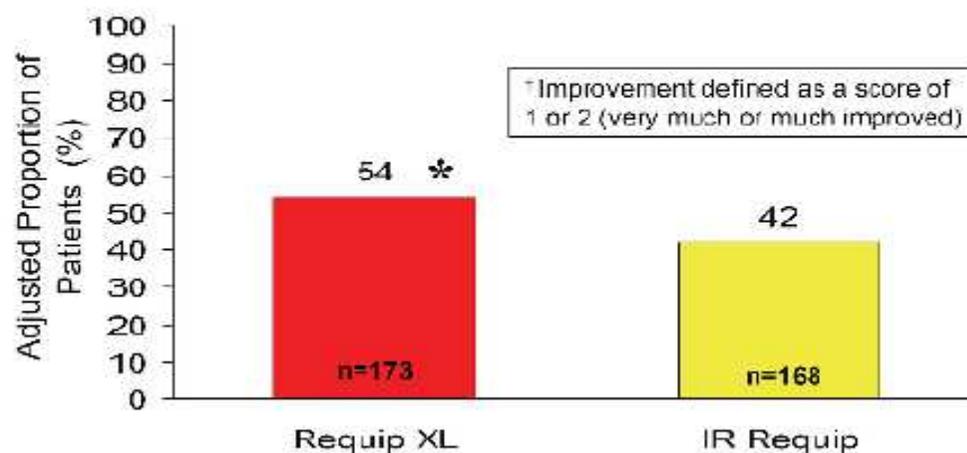


Figure 3. Adjusted Proportion of Patients with $\geq 20\%$ Maintained Reduction in Daily Awake Time “Off” at Week 24 (LOCF)



* Adjusted odds ratio: 1.8; 95% CI: 1.16, 2.86; p=0.009

Figure 4. Adjusted Proportion of Patients with Improved[†] CGI-I Scale Score at Week 24 (LOCF)



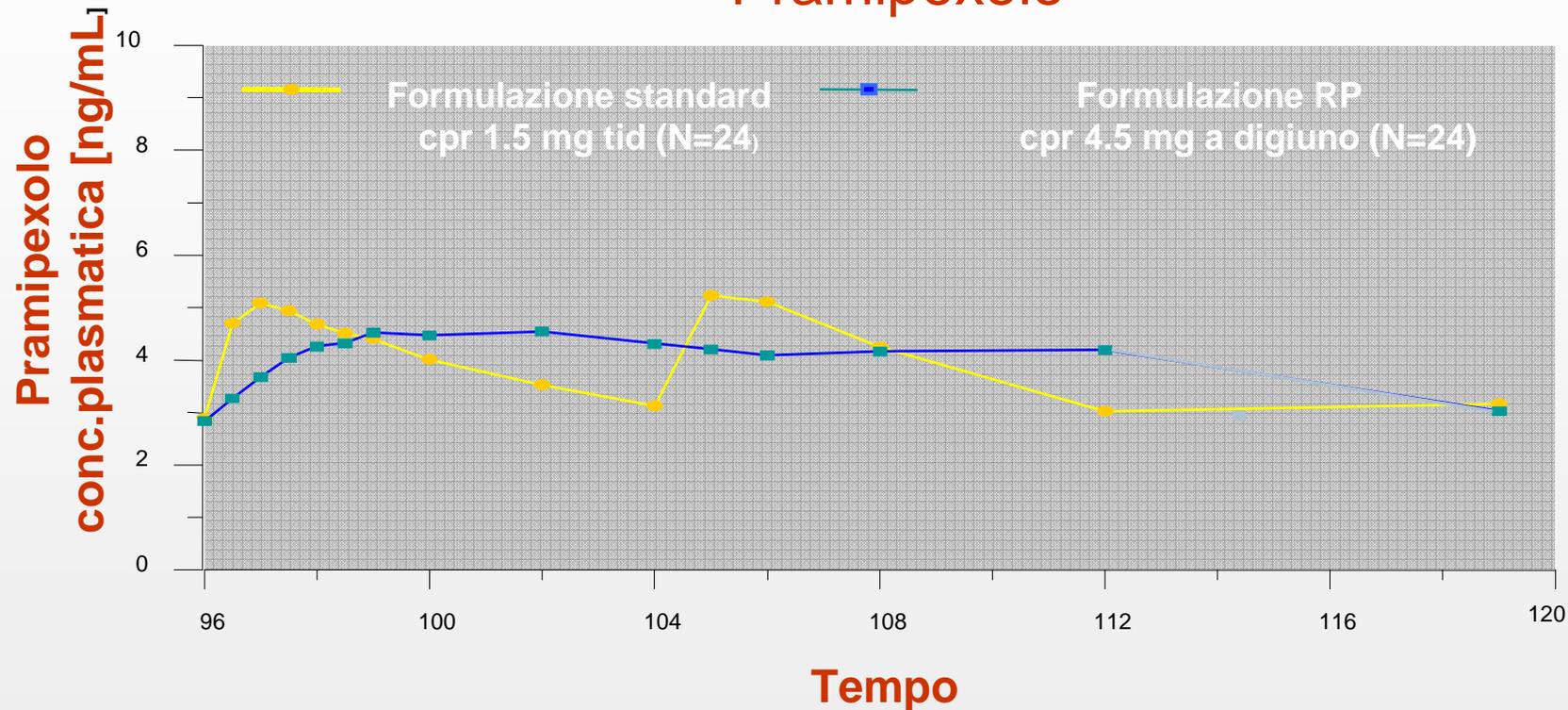
* Adjusted odds ratio: 1.67; 95% CI: 1.06, 2.63; p=0.03

Pramipexolo Rilascio Prolungato

- Agonista dopaminergico D2-D3
 - 2010, l'AIFA ha autorizzato la commercializzazione in Italia della nuova formulazione di pramipexolo in compresse a rilascio prolungato con somministrazione unica giornaliera.
 - Il farmaco ha dimostrato un profilo di efficacia e sicurezza paragonabile a quello delle compresse a rilascio immediato, sia in fase iniziale di malattia che avanzata
 - Formulazioni 0,26 mg-0,52 mg-1,05mg-2,1 mg-3,15
 - Titolazione in alcune settimane passando dall'assunzione di 2 compresse contemporaneamente
- ⇒ I dati disponibili suggeriscono la possibilità di effettuare immediatamente lo switch a pramipexolo a rilascio prolungato, mantenendo lo stesso dosaggio della formulazione a rilascio immediato, ma utilizzando la somministrazione unica.

Concentrazioni plasmatiche nel tempo profili di Pramipexolo RP e standard

Pramipexolo

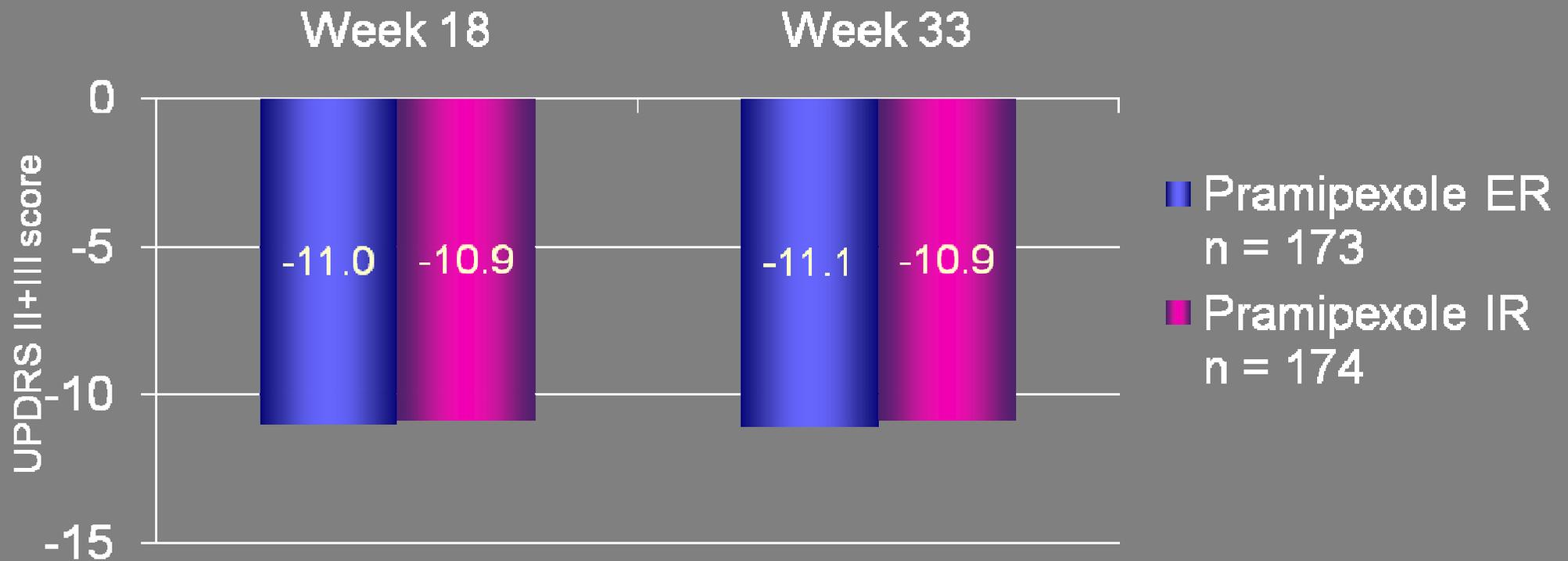


Fluttuazioni dei livelli plasmatici meno frequenti

Pramipexolo RP nella fase iniziale della MP

Mantenimento dell'efficacia alla settimana 33

(UPDRS II+III)

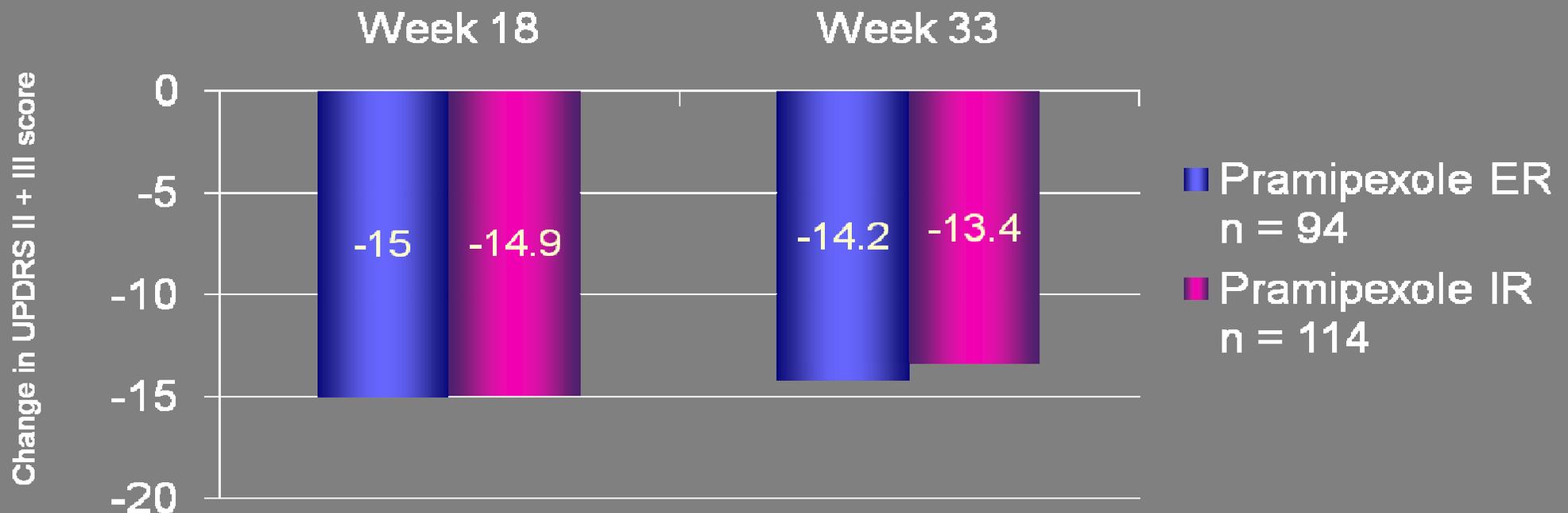


L'efficacia è stata mantenuta in entrambi i gruppi con pramipexolo alla settimana 33

Pramipexolo RP nella fase tardiva della MP

Mantenimento dell'efficacia alla settimana 33

(UPDRS II+III)

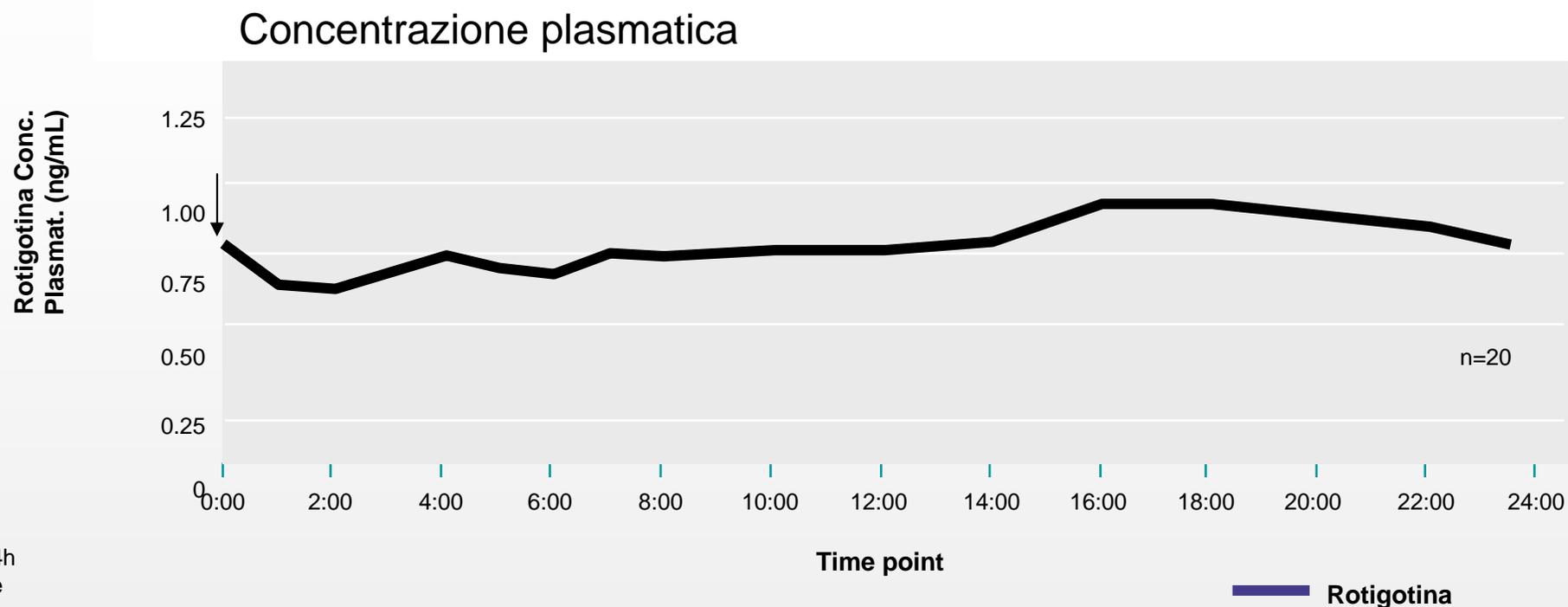


L'efficacia era mantenuta con entrambe le formulazioni di pramipexolo alla settimana 33

Rotigotina

- Agonista dopaminergico D3/D2/D1
- Unico dopaminoagonista somministrabile per via transdermica a rilascio graduale, unica applicazione giornaliera
- Grazie alla formulazione Continuous Delivery System il farmaco è dissolto in una matrice adesiva rivestita da un sostegno in poliestere che consente il rilascio del farmaco a velocità costante, proporzionale alla dose somministrata. Le dimensioni del cerotto modulano il rilascio del farmaco, e quindi la definizione del dosaggio.
- Formulazioni cerotti: 2 mg-4 mg-6 mg-8 mg
- 2010, è stata autorizzata la commercializzazione in Italia

Farmacocinetica di rotigotina transdermica



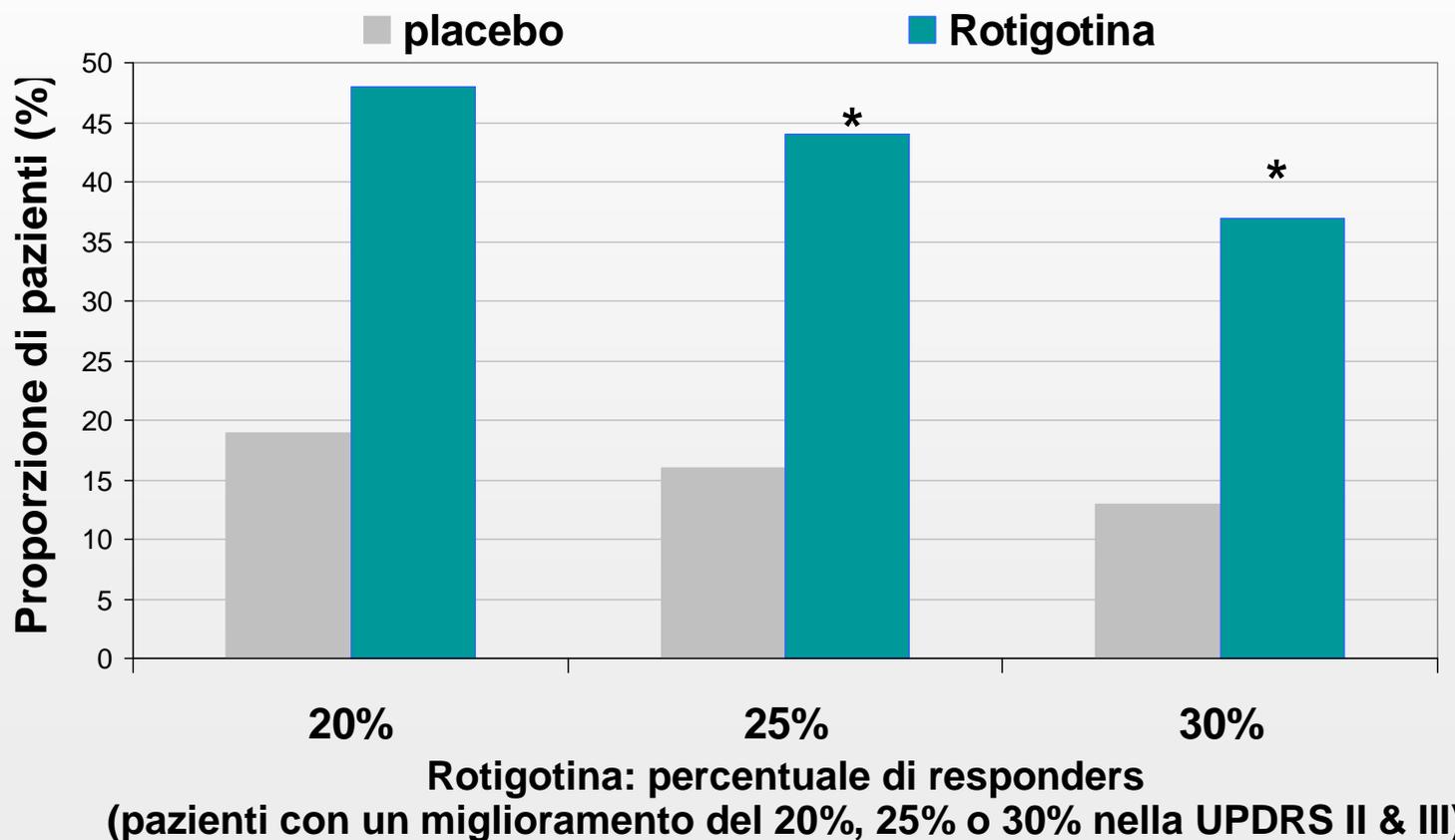
2 mg/24h
addome

Le concentrazioni di *steady-state* vengono raggiunte dopo 1-2 giorni dall'applicazione del cerotto e si mantengono ad un livello stabile con una sola applicazione giornaliera del cerotto per 24 ore (RCP Neupro®)

Efficacia con rotigotina in monoterapia in pazienti con MP in fase iniziale

► Efficacia

Percentuale di responder al punteggio UPDRS II (ADL) + III (attività motorie)



Efficacia con Rotigotina nella MP avanzata

- Periodi in "on": in tutti i gruppi di trattamento si è registrato un aumento rispetto al basale del tempo medio in "on" senza discinesie con un effetto più marcato nel gruppo con RTG 12 mg/24h

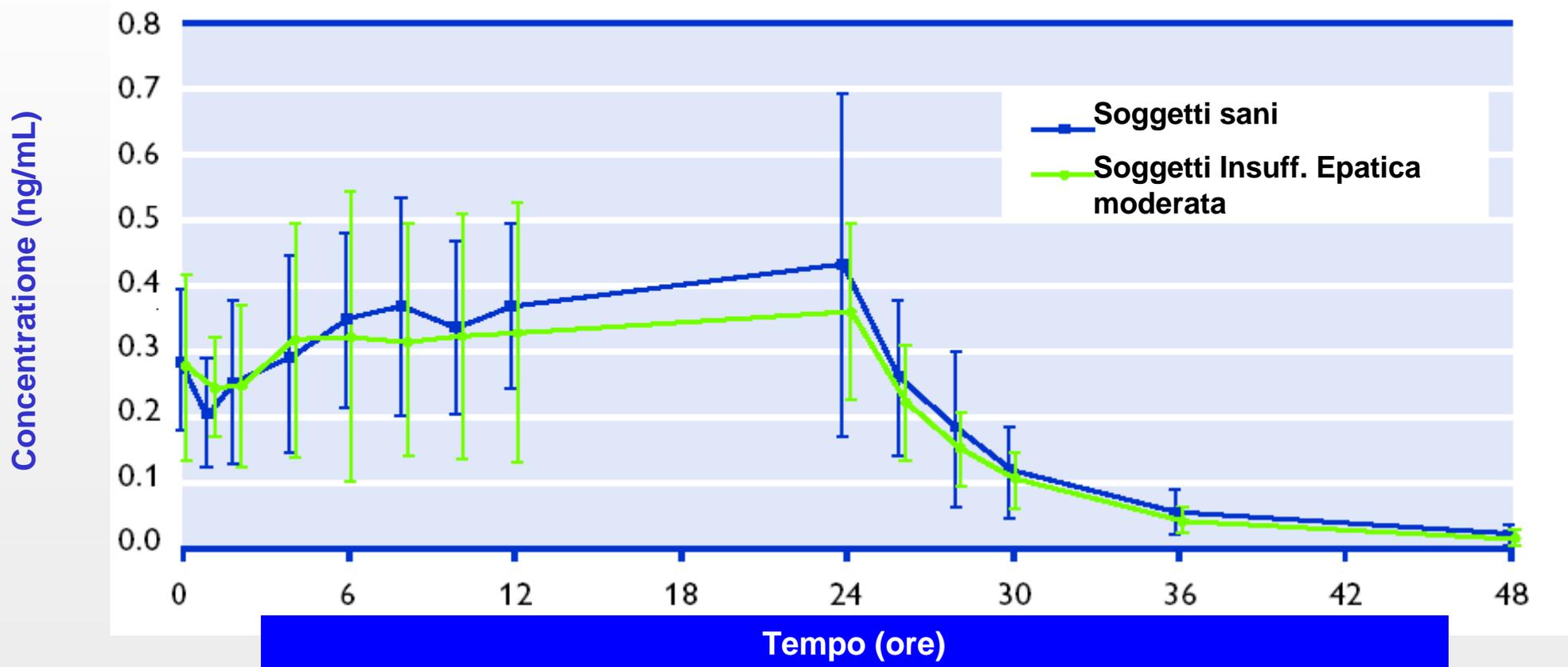
	Placebo	4mg	8mg	12mg
Δ tempo in "on" senza discinesie (rispetto al basale)	1.76	2.01	1.83	2.43

- Miglioramento maggiore nei gruppi in RTG rispetto al placebo del punteggio UPDRS III

	Placebo	4mg	8mg	12mg
Δ punteggio del punteggio UPDRS III (rispetto al basale)	-4.23	-7.56	-6.20	-6.91

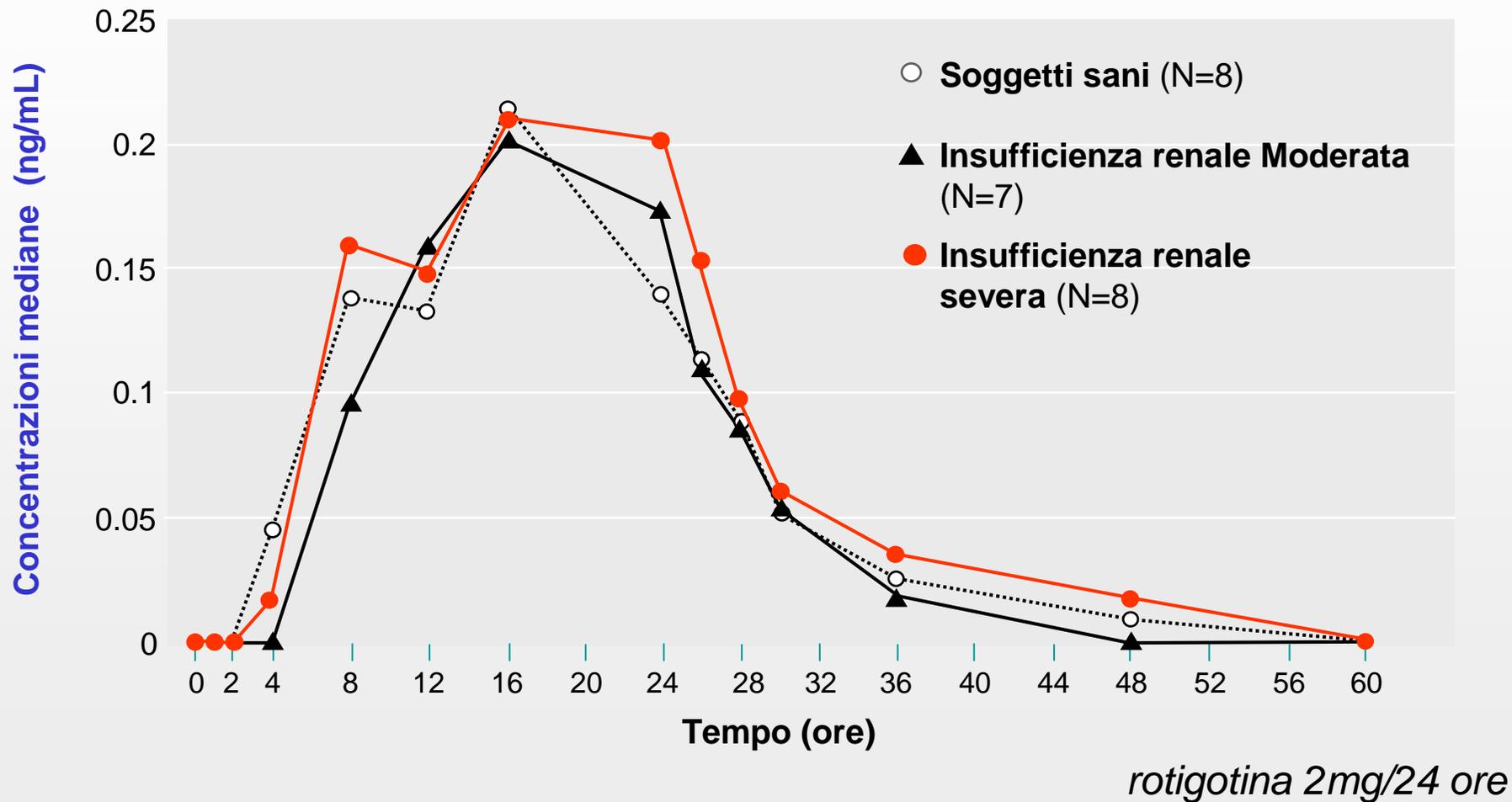
Farmacocinetica Rotigotina: pazienti con insufficienza epatica moderata

Concentrazioni plasmatiche di rotigotina durante e dopo somministrazione di farmaco al 3° giorno di somministrazioni multiple (media aritmetica \pm SD)



Farmacocinetica Rotigotina: pazienti con insufficienza renale

Concentrazioni plasmatiche mediane di Rotigotina



Rotigotina trasdermica: Interazioni farmacologiche

- A dosi terapeutiche rotigotina ed i suoi metaboliti non inibiscono nè inducono significativamente gli enzimi CYP
- Nessun aggiustamento di dosaggio di rotigotina se somministrato con domperidone o cimetidina
- Rotigotina non modifica la farmacocinetica di L-DOPA/Carbidopa e viceversa

ROTIGOTINA SEMBRA AVERE UN BASSO POTENZIALE DI INTERAZIONE TRA FARMACI

Rotigotina cerotto-vantaggi

- **Assorbimento efficace attraverso la cute**
- **Rilascio di principio attivo uniforme e costante**
- **Rilascio proporzionale alla dimensione del cerotto**
- **La titolazione o l'aggiustamento delle dosi vengono fatte cambiando la dimensione del cerotto o utilizzando più cerotti (flessibilità d'uso)**

Rotigotina cerotto-vantaggi

- **Migliore adesione alla terapia**
- **Utilizzabile anche in pazienti con disfagia**
- **Adatto in pazienti con motilità G.I. alterata**
- **Livelli plasmatici stabili anche di notte**
- **Utilizzabile nel periodo perioperatorio**

Compliance with rotigotine

	Full scale ^a	Mean score
Item 1 How often did the patient forget to apply the patch?	Never (77.3%) 1-2 × a month (20%) 1-2 × a week (1.6%) More often (1%)	3.7 ± 0.5
Item 2 Did the patient ever deviate from the chosen application time by more than 4 h?	Never (67.1%) 1-2 × a month (27.3%) 1-2 × a week (3.6%) More often (2%)	3.6 ± 0.7
Item 3 How often was the patch not applied when the patient's condition had improved?	Never (84.7%) 1-2 × a month (13.2%) 1-2 × a week (1.4%) More often (0.7%)	3.8 ± 0.5
Item 4 How often was the patch not applied when the patient's condition had worsened?	Never (93%) 1-2 × a month (5.7%) 1-2 × a week (0.7%) More often (0.6%)	3.9 ± 0.4
Sum score		15.1 ± 1.6

97.3%

94.4%

97.9%

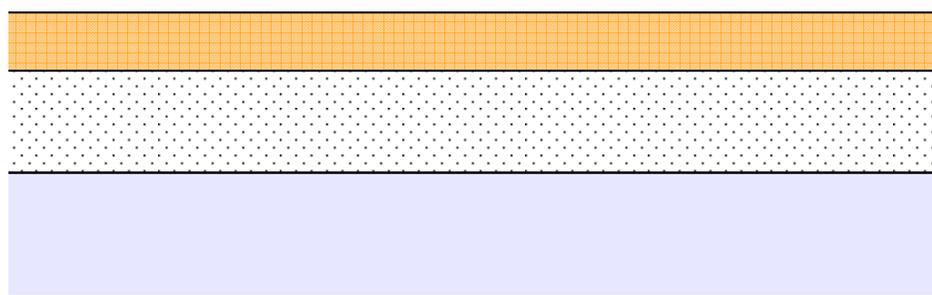
98.7%

Data are mean ± SD or % of patients.

Compliance was independent of PD duration, age at onset of PD and the condition of the patient.

Tecnologia di rotigotina transdermica

Sezione schematica del cerotto



Film di copertura

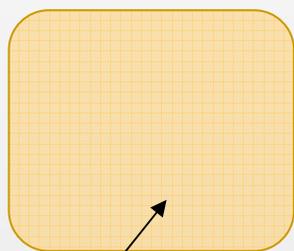
pellicola in poliestere rivestita di silicone e alluminio

Matrice autoadesiva

Strato protettivo

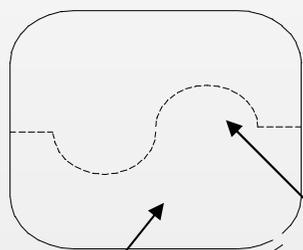
pellicola in poliestere rivestita con fluoropolimero trasparente

Vista frontale



Film di copertura

Vista posteriore



Strato protettivo

Taglio a S



Formulazione di rotigotina transdermica

Flessibilità posologica



Denominazione	rotigotina 2 mg/24 h	rotigotina 4 mg/24 h	rotigotina 6 mg/24 h	rotigotina 8 mg/24 h
Dimensioni	cm 3,16 x 3,16	cm 4,47 x 4,47	cm 5,48 x 5,48	cm 6,32 x 6,32
Superficie	10 cm ²	20 cm ²	30 cm ²	40 cm ²
Contenuto totale di rotigotina	4,5 mg	9 mg	13,5 mg	18,0 mg

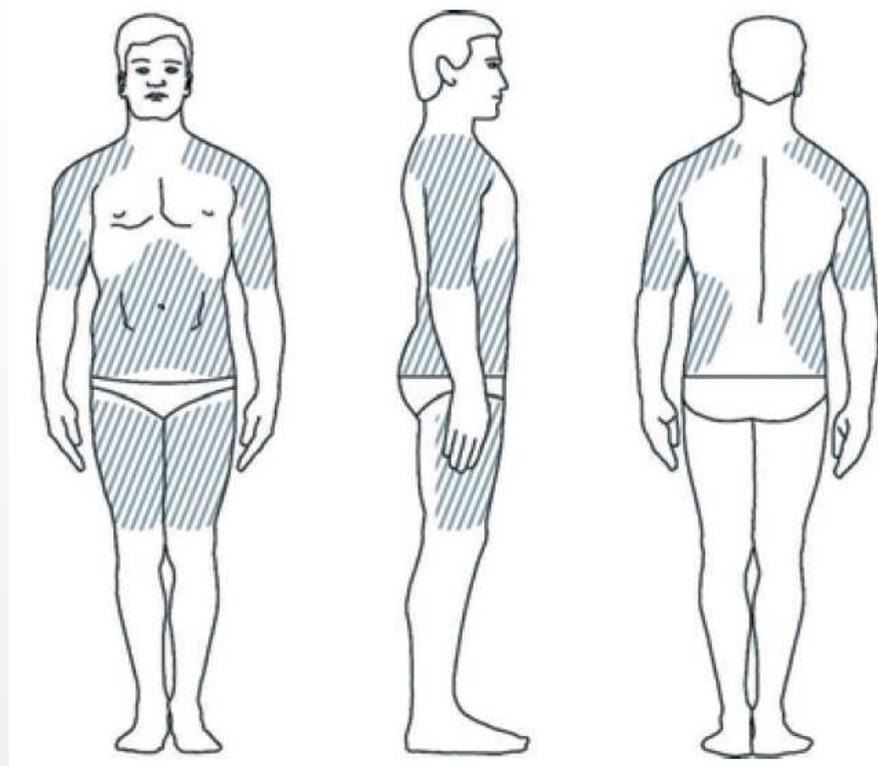
In **24 ore** viene rilasciato circa **45 %** del farmaco presente nel cerotto

Modalità di Applicazione

Dove applicare il cerotto

Applicare la parte adesiva del cerotto sulla pelle pulita, asciutta e sana, nelle regioni seguenti:

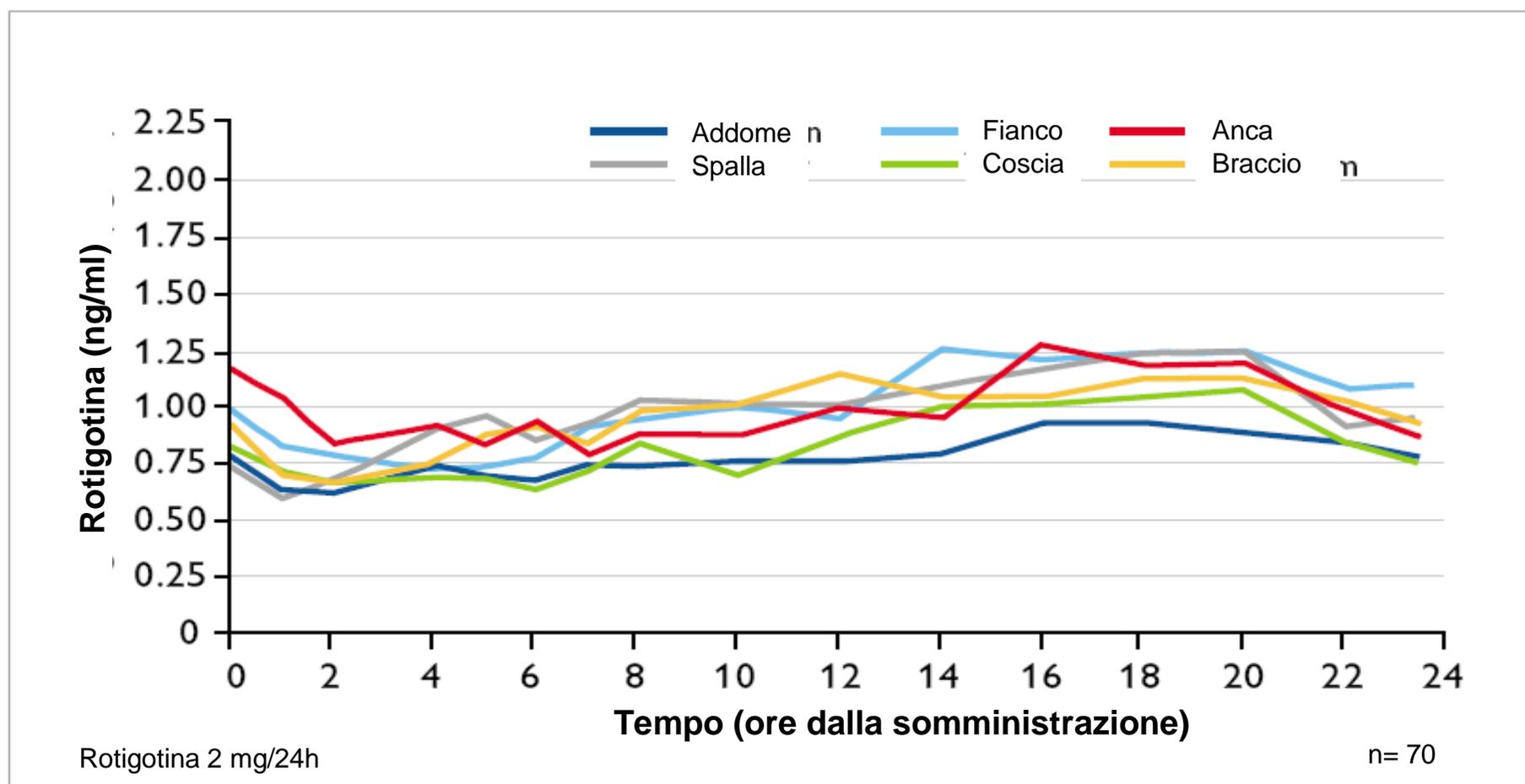
- spalla
- parte superiore del braccio
- pancia
- coscia
- anca
- fianco (tra le costole e l'anca)



Al fine di evitare irritazioni cutanee, cambiare giornalmente il sito di applicazione del cerotto (ad es. un giorno a destra, un giorno a sinistra e un giorno in alto, un giorno in basso). Non applicare rotigotina due volte nella stessa zona per 14 giorni.

Farmacocinetica di rotigotina transdermica

Diversi siti di applicazione



**Quando iniziare i
Dopaminoagonisti
nel corso della Malattia di
Parkinson ?**

Ruolo dei DA in fase avanzata di malattia

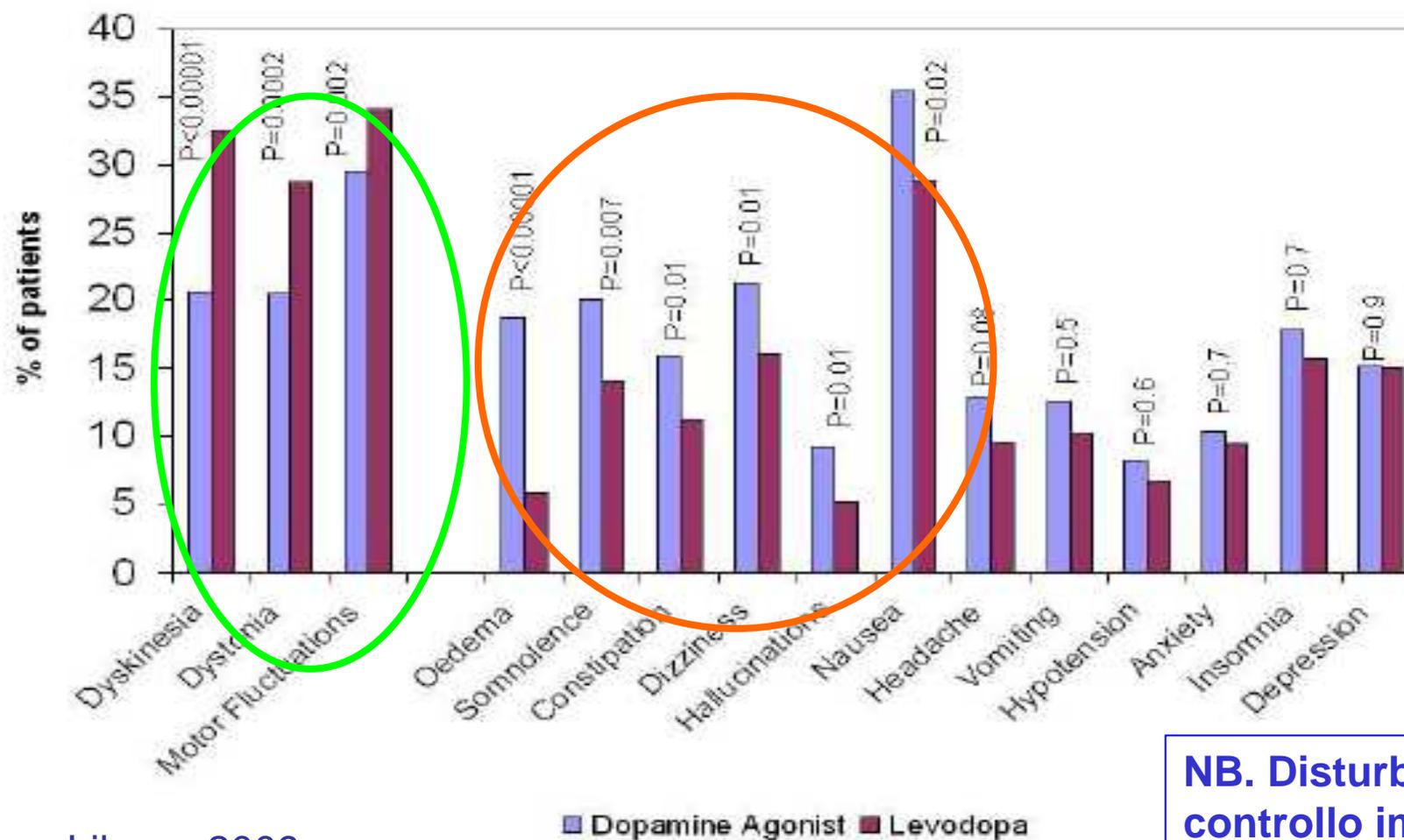
Aggiungere il dopaminoagonista alla monoterapia con levodopa ha dei vantaggi:

- Riduce i dosaggi di levodopa**
- Riduce le ore di off diurno e notturno**
- Riduce il rischio di altre complicanze motorie**

DA o LD nella fase iniziale di malattia

- Non ci sono evidenze certe su quale trattamento utilizzare per primo: levodopa o dopaminoagonisti, ma sicuramente un trattamento dopaminergico va instaurato precocemente
- Levodopa rimane il gold standard per i sintomi motori, tuttavia l'utilizzo nel lungo periodo favorisce la comparsa di complicanze motorie
- I dopaminoagonisti sono meno efficaci della levodopa sui sintomi motori ma riducono il rischio di complicanze motorie

Additional Figure 2: Incidence of adverse effects in Parkinson's disease for trials of DA (+/- LD) vs. LD



NB. Disturbi del controllo impulsivi

Disturbi del controllo degli impulsi

Classificazione

■ Gambling compulsivo

gioco d'azzardo patologico, è quello più studiato e l'unico che è **classificato nel DMSIV**: slots, gratta e vinci, superenalotto, gioco delle carte

■ Ipersessualità

incremento della libido, più raramente **uso compulsivo di internet**, club privati, masturbazione, dipendenza smisurata dalle telefonate erotiche

■ Punding

comportamenti complessi, eccessivi, ripetitivi e afinalistici

leggere quante più etichette possibili al supermercato, esaminare, smontare e rimontare oggetti di tipo meccanico, sistemare oggetti, ripetere mentalmente calcoli o monologhi senza senso

■ Shopping compulsivo

■ Disturbo da alimentazione incontrollata

■ Dopamine dysregulation syndrome (DDS)

overuse di farmaci dopaminergici nonostante lo sviluppo di disabilitanti discinesie (guida spericolata della macchina, sfida della morte)

Disturbo del controllo degli impulsi

- Più spesso maschi, con storia personale e familiare di depressione e/o dipendenze
- Più frequente se associazione DA-LD

- **Eziopatogenesi:**

DA stimolano selettivamente i recettori D3 più rappresentati nella regione ventrale dello striato che può controllare i comportamenti compulsivi e la tendenza all'abuso

→ In genere reversibili con riduzione/sospensione del DA

**Per evitare gli effetti collaterali: titolazione lenta
domperidone 20 mg 3/die**

Ruolo dei DA nella fase iniziale di malattia

→ Ogni paziente necessita di un trattamento personalizzato

→ **Si deve considerare:**

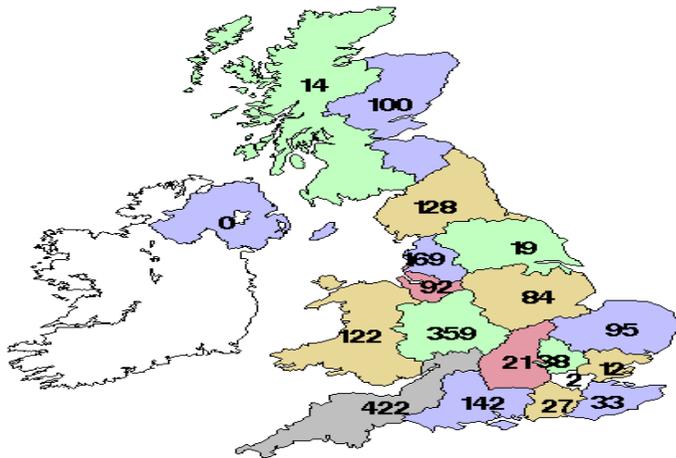
- stile di vita del paziente (richiesta funzionale)
- età di esordio, co-morbidità (condizioni cognitive)
- le preferenze del paziente dopo averlo informato sui benefici e svantaggi a breve e a lungo termine
- stabilire con il paziente gli obiettivi del trattamento

Obiettivi terapeutici

- 1. Il massimo effetto sintomatico possibile (ALL and NOW)?**
- 2. Migliorare anche se non in modo ottimale i sintomi motori cercando di prevenire le complicanze motorie ?**
- 3. Evitare gli effetti collaterali dei DA e correre il rischio di favorire la comparsa delle complicanze motorie ?**

ma per il paziente che cos' è più importante???

- Outcomes come la **qualità della vita** potrebbero essere più vicino agli interessi del paziente
- Servono studi di lungo periodo (> 5 anni) che abbiano come obiettivo primario la qualità della vita



RCT: qualità della vita come endpoint primario

Early disease randomisation

DA (\pm LD)

MAOBI* (\pm LD)

LD* alone

*optional arm

Later disease randomisation

COMTI (\pm LD)

MAOBI* (\pm LD)

DA* (\pm LD)

*optional arm

Possibili strategie: il paziente giovane

- **Considerare la prospettiva di una lunga storia terapeutica**
- **Bassa presenza di co-morbidità**
- **Elevato rischio di complicazioni a lungo termine**
- **Aumentata responsabilità del paziente**
- **Strategie di risparmio della levodopa**

Iniziare monoterapia con dopaminoagonisti

NB richiesta funzionale elevata

Possibili strategie: il paziente anziano

- Più breve aspettativa di vita
- Più basso rischio di complicazioni a lungo termine
- Più elevata probabilità di comorbidità

Iniziare monoterapia con Levodopa

