

## OPICAPONA

Sánchez Casanueva T<sup>1</sup>, Aguado Barroso P<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Sº de Farmacia GAI de Tomelloso, <sup>2</sup>GAI de Manzanares

*Es el tercer antiparkinsoniano inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT) comercializado, con un perfil de seguridad y eficacia comparable a la entacapona (tolcapona está indicada como tratamiento de segunda línea por su mayor riesgo de daño hepático agudo). La toma de una dosis única de opicapona no representa una ventaja clara respecto al cumplimiento, ya que el paciente de todas formas debe seguir tomando varias dosis diarias de levodopa/ inhibidores de la DOPA descarboxilasa (IDDC). Actualmente existe también un informe de posicionamiento terapéutico para este medicamento<sup>1</sup>.*

### INDICACIONES

Opicapona (OPC) está indicada como terapia adyuvante a las preparaciones de levodopa/ inhibidores de la DOPA descarboxilasa (IDDC) tales como benserazida o carbidopa en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras de final de dosis que no puedan ser estabilizados con esas combinaciones<sup>2</sup>.

### POSOLOGIA

La dosis recomendada es de una cápsula de 50 mg tomada entera una vez al día al acostarse, por lo menos una hora antes o después de las combinaciones de levodopa. Puesto que aumenta los efectos de la levodopa, a menudo es necesario ajustar la dosis de ésta dentro de los primeros días hasta las primeras semanas tras iniciar el tratamiento con OPC (bien ampliando los intervalos de tratamiento o disminuyendo la dosis)<sup>1,2</sup>.

### MECANISMO DE ACCION Y FARMACOCINÉTICA

OPC es un inhibidor periférico, selectivo y reversible de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), dotado de una unión de alta afinidad que se traduce en una tasa de disociación del complejo lenta y una duración de acción in vivo larga y constante (>24 horas). En presencia de un IDDC, la COMT se convierte en la principal enzima metabolizante de la levodopa, catalizando su conversión en 3-O-metildopa (3-OMD) en el cerebro y la periferia.

En pacientes que toman levodopa y un IDDC, como carbidopa o benserazida, la OPC aumenta los niveles plasmáticos de levodopa<sup>1,2</sup>.

A nivel farmacocinético OPC se absorbe rápidamente, presentando una  $t_{max}$  de 1,0 h a 2,5 h<sup>2</sup>. Estudios *in vitro* mostraron una elevada unión a proteínas plasmáticas. La sulfatación de OPC parece ser la principal vía metabólica en los seres humanos, produciendo el metabolito inactivo sulfato de OPC. En sujetos sanos, la vida media de eliminación de OPC ( $t_{1/2}$ ) fue de 0,7 h a 3,2 h, excretándose la OPC y sus metabolitos fundamentalmente por las heces<sup>2</sup>.

### EFICACIA CLÍNICA

Para la aprobación de este medicamento fueron fundamentales dos ensayos clínicos fase III<sup>3,4</sup>. En ellos se analiza fundamentalmente el fenómeno “on-off”, que es característico de los pacientes tratados con levodopa. La fase “off” se define como la falta de movilidad (bradicinesia o acinesia, rigidez) como consecuencia de la disminución de la respuesta a la levodopa, mientras que en una fase “on”, el paciente es respondedor a levodopa, con independencia de que presente discinesias<sup>1</sup>.

El primero de ellos es un ensayo clínico fase III multicéntrico, doble ciego controlado con placebo y con entacapona<sup>3</sup> en el que 600 pacientes fueron aleatorizados con una proporción 1:1:1:1 a recibir tratamiento oral con: OPC 5 mg, 25 mg, 50 mg, entacapona 200 mg o placebo. La OPC se tomaba una vez al día una hora después de la última dosis de levodopa/IDDC, mientras que la entacapona se tomaba a la vez que levodopa/IDDC.

Se incluyeron aquellos pacientes con una edad de 30-83 años y con un diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson durante al menos 3 años según los criterios de *Parkinson's Disease Society Brain Bank*, con una gravedad según la escala de *Hoehn y Yahr* de 1 (afectación unilateral) a 3 (afectación bilateral con alteración del equilibrio) durante el estado "on" y con al menos 1 año de mejoría clínica con un tratamiento con levodopa. A su vez debían estar recibiendo un régimen estable de 3-8 dosis de levodopa y un IDDC durante al menos 4 semanas antes del cribado. También debían tener signos de fluctuaciones motoras de final de dosis (con un promedio diario de tiempo "off" mientras estaban despiertos, de al menos 1,5 horas, excluyendo el período de la predosis de la mañana) por al menos 4 semanas antes del cribado.

Se permitía que los pacientes continuasen recibiendo un tratamiento estable para el Parkinson a excepción de la tolcapona, la entacapona (otra diferente a la del estudio) y la apomorfina (retirada al menos 1 mes antes del cribado). Se excluían también a los pacientes con una discapacidad por discinesias según la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)* >3. Esta escala consta de 42 ítems agrupados en cuatro subescalas y evalúa diferentes aspectos de la enfermedad de Parkinson (alteraciones mentales, discapacidad, alteraciones motoras, complicaciones del tratamiento). El ítem 33 valora hasta qué punto producen discapacidad las discinesias con una puntuación de 0 (no son incapacitantes) a 4 (incapacidad total). El valor 3 significa que son gravemente incapacitantes.

La variable primaria de eficacia fue el cambio en el tiempo en la fase "off" desde el momento basal (visita 2, equivalente a la semana 2) hasta el final de la fase doble ciego (visita 7, equivalente a 14-15 semanas), medida como la media absoluta del tiempo en fase "off" cuantificada a través del diario del paciente en los 3 días anteriores a cada visita (**tabla 1**).

Para el análisis estadístico de la variable principal se tuvieron en cuenta todos los pacientes aleatorizados y que hubiesen recibido tratamiento, considerando el peor valor (el basal o el obtenido de la última observación) para aquellos pacientes con datos incompletos<sup>5</sup>.

**Tabla 1.** Cambio en tiempo en fase "off" (minutos)

Tratamiento (N)	LS		
Placebo (121)	-48,3		
Entacapona (122)	-78,7		
OPC 5 mg (122)	-77,6		
OPC 25 mg (119)	-73,2		
OPC 50 mg (115)	-103,6		
Análisis de superioridad de OPC frente a placebo			
Comparación	LS	95% IC	p
OPC 5 mg – Placebo	-29,3	-65,5; 6,8	0,0558
OPC 25 mg – Placebo	-25,0	-61,5; 11,6	0,0902
OPC 50 mg – Placebo	-55,3	-92,0; -18,6	<b>0,0016</b>

Análisis de no inferioridad de OPC frente a entacapona (margen de no inferioridad para la diferencia de cambio en el tiempo "off": 30 minutos)			
Comparación	LS	95% IC	p
OPC 5 mg – Entacapona	1,1	-34,9; 37,1	0,0578
OPC 25 mg – Entacapona	5,5	-30,8; 41,8	0,0927
OPC 50 mg – Entacapona	-24,8	-61,4; 11,8	<b>0,0017</b>

LS: media de los mínimos cuadrados

Las variables clave secundarias estudiadas, cuyos resultados se muestran en la **tabla 2**, fueron la proporción de respondedores en tiempo "off" (siendo definida la respuesta como la reducción de 1 hora o más desde el valor basal hasta el momento del análisis) y el porcentaje de respondedores en tiempo "on" (siendo definida la respuesta como el incremento de 1 hora de tiempo "on").

Para su análisis se tuvieron en cuenta los pacientes aleatorizados que hubiesen recibido al menos una dosis del fármaco de estudio y que tuviesen al menos una medición de tiempo en la fase "off" tras la visita basal (*grupo de análisis completo*):

**Tabla 2.** Proporción de respondedores en tiempo "off" y "on"

Tipo de respuesta	Placebo (N=120)	Entacapona 200mg (N=120)	OPC 5 mg (N=119)	OPC 25 mg (N=116)	OPC 50 mg (N=115)
<b>Respondedores en tiempo "off"</b> (reducción tiempo "off" en ≥ 1 hora)					
%	47,5%	58,3%	59,7%	60,33%	69,6%
p (diferencia con placebo)	-	0,0938	0,0650	<b>0,0464</b>	<b>0,011</b>
p (diferencia con entacapona)	-	-	0,8206	0,7386	0,0626
<b>Respondedores en tiempo "on"</b> (incremento tiempo "on" en ≥ 1 hora)					
%	45,8%	57,5%	54,6%	56,9%	65,2%
p (diferencia con placebo)	-	0,5320	0,7654	0,5339	0,4686
p (diferencia con entacapona)	-	-	0,6587	0,9293	0,1479

En el otro ensayo clínico fase III multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo<sup>4</sup>, 427 pacientes fueron aleatorizados con una proporción 1:1:1 a recibir una dosis diaria de OPC 25 mg, OPC 50 mg o placebo. La variable principal de eficacia (**tabla 3**), las variables clave secundarias (**tabla 4**) y los criterios de inclusión/ exclusión fueron iguales que en el estudio antes descrito<sup>4</sup>. Finalmente se analizaron los datos de 411 pacientes aleatorizados y que hubiesen recibido tratamiento, teniendo en cuenta el peor valor (el basal o el obtenido de la última observación) para aquellos pacientes con datos incompletos.

**Tabla 3.** Cambio en tiempo en fase “off” (minutos)

Tratamiento (N)	LS		
Placebo (136)	-54,6		
OPC 25 mg (125)	-93,2		
OPC 50 mg (150)	-107,0		
Análisis de superioridad de OPC frente a placebo			
Comparación	LS	95% IC	p
OPC 25 mg – Placebo	-38,5	-77,0; -0,1	0,0900
OPC 50 mg – Placebo	-52,4	-89,1; -15,7	<b>0,0101</b>

LS: media de los mínimos cuadrados

Para el análisis de las variables secundarias los resultados para el grupo de análisis completo fueron:

**Tabla 4.** Proporción de respondedores en tiempo “off” y “on”

Tipo de respuesta	Placebo (N=135)	OPC 25 mg (N=125)	OPC 50 mg (N=147)
<b>Respondedores en tiempo “off”</b> (reducción tiempo “off” en ≥ 1 hora)			
%	50,4%	62,4%	66%
p (diferencia con placebo)	-	<b>0,0405</b>	<b>0,0088</b>
<b>Respondedores en tiempo “on”</b> (incremento tiempo “on” en ≥ 1 hora)			
%	45,2%	63,2%	61,9%
p (diferencia con placebo)	-	<b>0,0040</b>	<b>0,0061</b>

## SEGURIDAD

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas durante los estudios clínicos fueron los trastornos del sistema nervioso. En los dos estudios antes mencionados<sup>3,4</sup>, los efectos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentemente observados fueron<sup>1,5</sup>:

- Discinesia (7,6%-24% en OPC, 8,2% en entacapona, 4,1%-8,1% en placebo).
- Estreñimiento (0%-9,6% en OPC, 4,1% en entacapona, 1,5%-2,5% en placebo).
- Insomnio (1,3%-8% en OPC, 5,7% en entacapona, 0,8%-2,2% en placebo).
- Boca seca (1,6%-10,4% en OPC, 1,6% en entacapona, 0,7%-1,7% en placebo).
- Incremento de creatina fosfoquinasa (CPK) (0,9%-8% en OPC, 0,8% en entacapona, 0%-3,7% en placebo).
- Hipertensión (4%-6,4% en OPC, 1,6% en entacapona, 2,2%-2,5% en placebo).
- Mareos (1,6%-5% en OPC, 4,1% en entacapona, 0,8%-1,5% en placebo) y alucinaciones (5%-1,3% en OPC, 0,8% en entacapona, 0%-0,8% en placebo).

La incidencia de los efectos adversos graves relacionados con el tratamiento fue de un 3,5% en OPC, 6,6% en entacapona y 4,3% en placebo<sup>1</sup>.

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C). Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática

moderada (Child Pugh Clase B), y en pacientes ≥85 años (debido a la baja experiencia en este grupo de edad)<sup>1,2</sup>.

No se recomienda utilizar OPC durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. También debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con OPC<sup>2</sup>.

Puede interferir con el metabolismo de los medicamentos que contienen un grupo catecol y que son metabolizados por la COMT, p. ej. rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina o dopexamina, potenciando el efecto de estos medicamentos. Es también un inhibidor débil del CYP2C8. Por lo tanto, se debe tener especial precaución con los medicamentos metabolizados por este mecanismo y evitarse su administración conjunta (p. ej. rasagilina, repaglinida)<sup>2</sup>.

La influencia de OPC en asociación con levodopa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. La administración conjunta de OPC y levodopa puede provocar mareo, ortostatismo sintomático y somnolencia. Por lo tanto, se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas<sup>2</sup>.

Contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar Ogentys®<sup>2</sup>.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

OPC es un ICOMT al igual que la tolcapona y la entacapona, con los que comparte mecanismo de acción e indicaciones. Es un medicamento bien tolerado, con reacciones adversas similares a las descritas para la entacapona.

OPC ha demostrado ser superior frente a placebo y no inferior a entacapona respecto a la reducción del tiempo en el que se encuentra el paciente en fase “off”. También se ha observado su ventaja frente a placebo entre la proporción de pacientes respondedores en la fase “off” y “on”. Sin embargo, no existen comparaciones directas frente a los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) u otros agonistas dopaminérgicos<sup>1</sup>.

Las guías clínicas<sup>6,7</sup> recomiendan los siguientes grupos de fármacos como tratamientos de primera línea en aquellos pacientes con Enfermedad de Parkinson y síntomas motores:

- Levodopa/ IDCC: sobre todo en pacientes con síntomas motores que impacten de manera más significativa en su calidad de vida, puesto que es más eficaz en la mejoría de los mismos respecto al resto de alternativas de primera línea. Sin embargo también presenta más complicaciones

motoras (fluctuaciones motoras y/o discinesias).

• Agonistas dopaminérgicos preferiblemente no ergóticos (pramipexol, ropinirol, rotigotina) e IMAO (rasagilina, selegilina): son menos eficaces en la mejora de los síntomas motores pero presentan menos complicaciones motoras.

En el caso de que la respuesta no sea satisfactoria se debe plantear la optimización de la dosis o la combinación de fármacos, siendo una opción posible la toma conjunta de OPC u otros ICOMT junto con inhibidores de la DOPA descarboxilasa tales como benserazida o carbidopa.

Recientemente se ha publicado una guía NICE sobre la enfermedad de Parkinson en adultos<sup>6</sup>, que actualiza la versión anterior de 2006. Respecto a los tratamientos farmacológicos con ICOMT, esta guía no prioriza entre ninguno de ellos. Sin embargo, en el caso de la tolcapona, en la guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson<sup>7</sup> de 2009 y en la propia ficha técnica de la tolcapona<sup>8</sup> se destaca que debido a su elevado potencial de daño hepático agudo solo puede ser utilizado en pacientes que no responden o son intolerantes a otros inhibidores de la ICOMT y bajo la supervisión de especialistas en la Enfermedad de Parkinson.

Aunque la OPC se toma como una única dosis diaria, esto no supone una ventaja significativa respecto al cumplimiento, ya que el paciente debe de seguir tomando múltiples dosis diarias de levodopa/ IDCC y a su vez existen presentaciones que combinan levodopa/ carbidopa/entacapona.

Es por ello, que el Informe de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS establece que la elección entre la opicapona y sus alternativas terapéuticas deberá tener en cuenta criterios de eficiencia<sup>1</sup>.

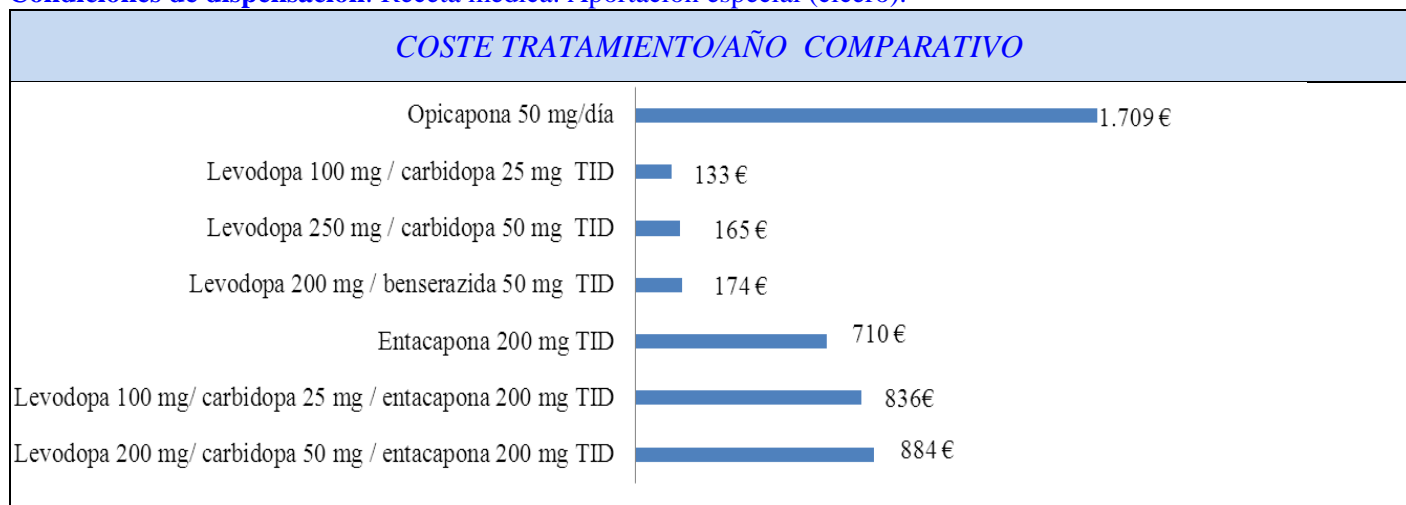
**CONCLUSIONES**

1. La terapia combinada de opicapona 50 mg junto con levodopa e IDCC (tales como benserazida o carbidopa) ha demostrado ser superior a placebo y no inferior a entacapona en cuanto a la reducción del tiempo en el que se encuentra el paciente en fase “off”.
2. Opicapona no simplifica el tratamiento y por tanto no presenta ventajas que puedan repercutir en el cumplimiento del tratamiento.
3. Opicapona se posicionaría junto a entacapona en el tratamiento de pacientes con Parkinson y fluctuaciones motoras, en combinación con levodopa e IDCC.
4. Para la elección entre opicapona y sus alternativas se debe tener en cuenta criterios de eficiencia.

**Presentaciones:** Ongentys® 50 mg cápsulas duras c/30 (140,5 €).

**Grupo terapéutico:** N04BX - Otros agentes dopaminérgicos.

**Condiciones de dispensación:** Receta médica. Aportación especial (cíbero).



Fuente: datos oficiales web del MSSSI abril 2.018 <https://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclator.do>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de opicapona (Ongentys®) en enfermedad de Parkinson. IPT, 24/2017. V1 Fecha de publicación: 26 de junio de 2017.
  2. Ficha técnica de Ongentys®. Bial - Portela & Cia, S.A. Autorizado Octubre 2016.
  3. Ferreira JJ, Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P, et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016 Feb;15(2):154-165.
  4. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha JF, McCrory M, et al. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017 Feb 1;74(2):197-206.
  5. Informe público de evaluación (EPAR). Ongentys ; Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Public assessment report/human/WC500209538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/WC500209538.pdf).
  6. Parkinson's disease in adults. NICE guideline [NG71] Published date: July 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>.
  7. Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. 2009; disponible en: [http://getm.sen.es/wp-content/uploads/2012/02/GUIA\\_SEN\\_Parkinson.pdf](http://getm.sen.es/wp-content/uploads/2012/02/GUIA_SEN_Parkinson.pdf).
  8. Ficha técnica de Tasmar®. Meda AB. Fecha de la última renovación: 21 de julio de 2014.
- 

**Comité de Redacción:** Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Ibarra Lorente I, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Sáez Valencia G, Vila Torres E, Jiménez de Andrés E.

**Consejo Editorial:** Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia  
burm@sescam.jccm.es  
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.  
I.S.S.N.: 2530-8939