

### ROTIGOTINA

Nº 2/ 2007

Antiparkinsoniano, primer agonista dopaminérgico D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>/D<sub>1</sub> no ergolínic desarrollado para administración vía transdérmica.

#### MECANISMO DE ACCIÓN (1)

Actúa de forma agonista sobre receptores dopaminérgicos D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>/D<sub>1</sub> situados, principalmente, en el núcleo caudado y putamen.

#### INDICACIONES (1,2)

Tratamiento de los signos y síntomas de la **etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática** como **monoterapia**. Recientemente (enero de 2007) se ha aprobado en **combinación con levodopa durante los estadios finales**, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fluctuaciones "on-off").



#### POSOLOGÍA (1)

Primer agonista dopaminérgico para aplicación en forma de parche una vez al día. El parche debe aplicarse aproximadamente a la misma hora durante 24 horas, para ser sustituido después por otro en un lugar diferente.

**Posología en etapa inicial:** Comenzar la administración con una única dosis diaria de 2mg/24horas, con **incrementos semanales de 2mg/24horas**, pudiéndose alcanzar una **dosis efectiva máxima de 8mg/24horas**.

**Posología en etapa avanzada con fluctuaciones:** Comenzar la administración con una única dosis diaria de 4mg/24horas, con **incrementos semanales de 2 mg/24horas**, pudiéndose alcanzar una **dosis efectiva máxima de 16 mg/24horas**. Para dosis mayores de 8 mg/24 h pueden usarse varios parches hasta alcanzar la dosis final. La retirada debe ser gradual, reduciendo en 2 mg/24horas, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa.

Aplicar sobre piel limpia, seca, intacta y sana en el abdomen, zona del estómago, muslo, cadera, costado, hombro o parte superior del brazo, **evitando la misma zona antes de 14 días**. No aplicar en piel enrojecida, irritada o dañada. Si el paciente se olvida del parche, o si se desprende, aplicar otro para el resto del día. No se debe cortar el parche

**Insuficiencia hepática y renal:** No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia hepática leve o moderada, ni en insuficiencia renal leve o grave, incluso con diálisis.

**Niños y adolescentes:** No está recomendado.

#### FARMACOCINÉTICA (1)

**-Absorción:** La rotigotina se libera continuamente desde el parche transdérmico y se absorbe a través de la piel, con lo que se mantendría la concentración plasmática constante y podría originar un menor riesgo de discinesia o efectos de final de dosis. Las concentraciones en equilibrio se alcanzan después de 1 ó 2 días. La biodisponibilidad absoluta es del 37%. **La rotación del lugar de aplicación del parche puede provocar diferencias diarias en las concentraciones plasmáticas.**

**-Distribución:** La unión *in vitro* de rotigotina a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 92%.

**-Metabolismo:** Se metaboliza en un alto porcentaje mediante N-desalquilación y conjugación directa y secundaria. Los metabolitos principales son conjugados sulfato y glucurónido y metabolitos N-desalquilados biológicamente inactivos.

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

#### EFFECTOS SECUNDARIOS (1,2)

**Muy frecuentes (>10%):** Somnolencia diurna excesiva y episodios de inicio súbito de sueño, mareos, náuseas, reacciones en el lugar de aplicación (40,4%).

**Frecuentes (1-10%):** Alucinaciones visuales y auditivas, ilusiones, estado confusional, sueños anormales, insomnio, cefalea, mareos posturales, discinesia, hipotensión ortostática, vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, sequedad de boca, aumento de enzimas hepáticas, exantema, eritema, prurito, hiperhidrosis, edema periférico, astenia, descenso de peso, caídas.

**Poco frecuentes (0,1-1%):** Hipersensibilidad, anorexia, pérdida de apetito, trastornos psiquiátricos (crisis de sueño, trastorno psicótico, trastornos compulsivos, aumento de la libido, ...), trastornos del sistema nervioso (síncope, distonía, hipersomnia, letargo, ...), trastornos visuales, fotopsia, visión borrosa, vértigo, fibrilación auricular, aumento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones, hipertensión, hipotensión, tos, hipo, disnea, dolor abdominal, molestias gástricas, prurito generalizado, dermatitis de contacto, irritación cutánea, tumefacción articular, disfunción eréctil, anomalías de la marcha, sensación de anormalidad, aumento de peso.

**Raras (0,01-0,1%):** Convulsiones, pérdida de conciencia, taquicardia supraventricular.

#### INTERACCIONES (1)

- Disminuyen su eficacia los **antagonistas dopaminérgicos** como los neurolepticos o metoclopramida.
- Posibles efectos aditivos durante el tratamiento con **sedantes u otros depresores del SNC** (benzodiazepinas, antipsicóticos o antidepresivos) o al tomar **alcohol**.
- Sin investigar la administración simultánea con principios activos inductores enzimáticos (rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o hipérico).
- La administración simultánea de L-dopa y carbidopa con rotigotina no afecta a la farmacocinética de ninguna. Sin embargo, la **administración conjunta de rotigotina y L-dopa está contraindicada** para el tratamiento de las **fases iniciales** de la enfermedad de Parkinson: puede potenciar la reacción adversa dopaminérgica de L-dopa y **provocar o exacerbar una discinesia preexistente**, como se describe con otros agonistas dopaminérgicos.



#### CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES (1)

##### **CONTRAINDICACIONES:**

- Hipersensibilidad al principio activo o excipientes.

##### **PRECAUCIONES:**

- El parche contiene aluminio: se debe retirar en exámenes de imagen por **resonancia magnética o cardioversión**.
- Vigilar la presión arterial**, en especial al comienzo del tratamiento: riesgo de hipotensión postural u ortostática.
- Somnolencia diurna excesiva y episodios de inicio súbito de sueño** durante las actividades cotidianas, a veces sin signos previos de aviso. Reevaluar su aparición para disminuir dosis o terminar el tratamiento.
- Descritos **trastornos compulsivos:** juego patológico, hipersexualidad, aumento de la libido o acciones reiteradas sin sentido (actos compulsivos).
- Debido a las **reacciones cutáneas en el lugar de aplicación**, se recomienda rotar el lugar de aplicación cada día y evitar usar la misma zona antes de 14 días. Si se observa una reacción cutánea generalizada interrumpir el tratamiento.
- No aplicar calor externo (luz solar excesiva, sauna, etc.).

## EMBARAZO

No debe usarse durante el embarazo.

## LACTANCIA

Se debe interrumpir la lactancia.

## EFFECTOS SOBRE LA CONDUCCIÓN

Por la posible aparición de somnolencia y/o episodios de inicio repentino del sueño, evitar conducir o participar en actividades en que la reducción del estado de alerta suponga riesgo de lesión grave o muerte para el paciente o los demás.

## EFICACIA

La eficacia de rotigotina en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática se estableció a partir de cuatro estudios paralelos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

- Los participantes del **primer estudio** no habían recibido tratamiento concomitante con agonistas dopaminérgicos y no habían sido previamente tratados con L-dopa (o durante • 6 meses)<sup>3</sup>. El criterio de valoración principal fue la suma de la puntuación del componente de Actividades de la Vida Diaria- ADL (Parte II) más el componente de la Exploración Motora (Parte III) de la Escala de Puntuación Unificada para la Enfermedad de Parkinson (UPDRS). La eficacia se determinó en términos de responder y de mejoría absoluta (• 20% de descenso en la puntuación UPDRS respecto al nivel basal). 181 pacientes recibieron **rotigotina** y 96 recibieron **placebo**. Se ajustó en cada paciente la dosis óptima de rotigotina o placebo, iniciando con 2mg/24horas, e incrementando semanalmente en 2mg/24horas, hasta un máximo de 6mg/24horas (dosis óptima que se mantuvo 6 meses). Al final en el 91% de los pacientes con rotigotina la dosis óptima fue de 6mg/24horas. Se apreció **mejoría del 20% en el 48% de los pacientes tratados con rotigotina** y en el 19% del grupo placebo (diferencia: 29%, IC95%: 18-39% p<0,0001).

- En el **segundo estudio** doble ciego 213 pacientes recibieron **rotigotina**, 227 recibieron **ropinirol** y 117 **placebo**<sup>4</sup>. Se ajustó en cada paciente la dosis óptima de rotigotina hasta 8mg/24horas a lo largo de 4 semanas y de ropinirol hasta 24mg/día a lo largo de 13 semanas. En ambos grupos, la dosis óptima se mantuvo 6 meses. Al final en el 92% con rotigotina la dosis óptima fue 8mg/24 h. Se apreció **mejoría del 20%** en el **52% con rotigotina**, el **68% con ropinirol** y el **30% con placebo**. La diferencia de efectos de ropinirol y rotigotina fue estadísticamente significativa para ropinirol.

Se realizaron otros dos estudios en pacientes que recibían tratamiento concomitante con levodopa. El criterio de valoración principal fue la reducción del tiempo en "off" (horas). La eficacia se determinó en términos de responder y de mejoría absoluta del tiempo pasado en "off". Estos estudios aparecen en ficha técnica pero no se han encontrado publicados en revistas científicas con las consiguientes reservas en cuanto a sus resultados.

- En el **tercer estudio**<sup>1</sup> doble ciego 113 pacientes recibieron rotigotina hasta 8 mg/24 horas, 109 pacientes recibieron **rotigotina** hasta 12 mg/24 horas y 119 pacientes recibieron **placebo**. El ajuste de dosis óptima se realizó con incrementos semanales de 2 mg/24 horas a partir de 4 mg/24 horas y se mantuvo durante 6 meses. Con rotigotina, la media de la **reducción del tiempo en "off" fue de 2,7 y 2,1 horas, respectivamente**, mientras que con placebo fue de 0,9 horas. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

- En el **cuarto estudio**<sup>1</sup> doble ciego 201 pacientes recibieron **rotigotina**, 200 recibieron **pramipexol** y 100 recibieron **placebo**. Los pacientes ajustaron su dosis óptima de rotigotina hasta una dosis máxima de 16 mg/24 horas. En el grupo pramipexol los pacientes recibieron 0,375 mg en la primera semana, 0,75 mg en la segunda semana y después se ajustaron la dosis en incrementos semanales de 0,75 mg hasta su dosis óptima hasta un máximo de 4,5 mg/día. Los pacientes de cada grupo de tratamiento se mantuvieron en el estudio durante 4 meses. Se apreció **mejoría al menos del 30%** en el **60% con rotigotina**, el **67% con pramipexol** y el **35% con placebo** (diferencia entre ropinirol y rotigotina: 16,6%; IC95%: 7,6-25,7%). La diferencia de pramipexol frente a rotigotina fue estadísticamente significativa para pramipexol. **La reducción media del tiempo en "off" fue de 2,5 horas en el grupo de rotigotina, 2,8 horas en el grupo pramipexol y 0,9 horas en el grupo placebo**. Todas las

diferencias entre los tratamientos activos y placebo fueron estadísticamente significativas.

- Otro estudio con 242 pacientes, con placebo o rotigotina, durante 11 semanas constata mejora relacionada con la dosis en los criterios de valoración (ADL y UPDRS)<sup>5</sup>.

- Existen otra serie de estudios<sup>6-8</sup> sobre la seguridad y tolerabilidad de la rotigotina administrada en forma de parches transdérmicos, pero debido a su pequeño tamaño no son extrapolables sus resultados.

## CONCLUSIONES

1. Primer agonista dopaminérgico desarrollado en formulación transdérmica de aplicación diaria, indicado para el tratamiento de signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia o en combinación con levodopa durante los estadios finales.
2. En ensayos clínicos de 6 meses de duración fue más efectivo que placebo y menos que ropinirol.
3. Reacciones adversas frecuentes: en estudios clínicos hasta el 73% de los pacientes presentan al menos una reacción adversa, pudiendo ocasionar ataques súbitos de sueño.
4. En la actualidad, no existen estudios que demuestren que la vía transdérmica disminuya las complicaciones del tratamiento oral con agonistas dopaminérgicos, como las fluctuaciones motoras y discinesias.

PRESENTACIONES COMERCIALES		PVP (€)	CTD* (€)			
NEUPRO®	7 parches	2 mg	40,21			
	28 parches	4 mg	105,19			
		6 mg	136,74			
		8 mg	158,81			
		INICIO 2mg/4mg/6mg/8mg 7 parches de cada posología	128,87			
		5,74	3,76	4,88	5,67	4,60

Fuente: Base de Datos del Medicamento. BOT. [www.portalfarma.com/home.nsf](http://www.portalfarma.com/home.nsf).

(\*) CTD: Coste tratamiento día individualizado de cada especialidad farmacéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de NEUPRO®. EMEA y Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/neupro/neupro>.
2. Rotigotina. UKMi. New Medicines Profile. NHS July 2006; 06/09.
3. Watts RL, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Borojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. Neurology. 2007 Jan 3; (pendiente de publicar).
4. Giladi N et al. Rotigotine transdermal system in patients with idiopathic Parkinson's disease: Results of two placebo-and comparator-controlled trials. Poster presented at WPC, Washington, D.C. 2006.
5. The Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. Arch Neurol. 2003 60(12): 1721-8.
6. Metman LV, Gillespie M, Farmer C, Bibbiani F, Konitsiotis S, Morris M, Shill H, Bara-Jimenez W, Mouradian MM, Chase TN. Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol. 2001 May-Jun;24(3):163-9.
7. Rajesh P. Transdermal Continuous Dopamine Stimulation for Management of Parkinson Disease. ResearchReview. October 2006: 1-25.
8. Reynolds NA, Wellington K, Easthope SE. Rotigotine: in Parkinson's disease. CNS Drugs 2005; 19(11): 973-81.

## POTENCIAL TERAPÉUTICO



### MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

#### Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

[http://www.scsalud.es/publicaciones/6\\_Vindionet](http://www.scsalud.es/publicaciones/6_Vindionet) (Farmacia/Boletines)

**Autores:** Gutiérrez Revilla JI\*, Gutiérrez Pérez I\*, Casado Casuso S\*\*, Sangrador Rasero A\*\*.

Farmacéuticos especialistas de Área de Atención Primaria.

(\*) Gerencia Torrelavega-Reinosa. (\*\*) Gerencia Santander-Laredo.