

ROTIGOTINA

García Marco D. Servicio de Farmacia del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo.
Martínez Camacho M. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Valle de Toledo.

Rotigotina es un agonista dopaminérgico no ergolínicu formulado como sistema de liberación en forma de parche para el tratamiento de la enfermedad del parkinson temprana, o bien en la avanzada en combinación con levodopa, cuando se reduzca el efecto de ésta. La administración del parche transdérmico ofrece la comodidad de una única dosis diaria, sin embargo, no es superior a ropinirol a dosis altas, en eficacia o seguridad. Sólo sería de utilidad en pacientes que no toleren otros antiparkinsonianos o que presenten problemas para la administración oral.

INDICACIONES (1)

Rotigotina está indicada para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad del 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").

POSOLÓGIA (1,2)

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 un máximo 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 u 8 mg/24 h.

Enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones: la administración debe comenzar con una dosis única diaria de 4 mg/24 y aumentando a la semana 2 mg/24 h. Una dosis de 4 mg/24h o de 6 mg/24 h puede ser eficaz en algunos pacientes. Para la mayoría de los pacientes la dosis efectiva se alcanza en 3-7 semanas con dosis de 8 mg/24 h hasta un máximo de 16 mg/24 h.

En caso de retirada, ésta debe ser gradual. La dosis diaria debe reducirse en 2 mg/24 h, preferentemente en días alternos.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

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

FARMACOCINÉTICA (1)

Se une a proteínas plasmáticas en un 90% y se metaboliza a través del CYP450. Las concentraciones en equilibrio se alcanzan después de uno o dos días de aplicación del parche y se mantienen estables mediante la aplicación una vez al día cuando se lleva puesto el parche durante 24 horas.

EFICACIA CLÍNICA (3-7)

La eficacia de rotigotina en la enfermedad de Parkinson idiopática se evaluó en cuatro ensayos clínicos, paralelos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

I) Parkinson en etapas iniciales: dos estudios se realizaron en pacientes que no recibían tratamiento concomitante con un agonista dopaminérgico y que o no habían recibido

previamente tratamiento con L-dopa o que lo habían recibido durante ≤ 6 meses. Para la evaluación de los resultados en los estadios iniciales de la enfermedad la EMEA recomienda que la variable principal sea el porcentaje de respondedores al tratamiento, entendido como los pacientes que mejoran en la Escala de Puntuación Unificada para la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) II (actividades de la vida diaria) + III (actividad motora) al menos en un 20% (3).

- En un ensayo clínico, 181 pacientes recibieron rotigotina y 96 placebo. Se ajustó en cada paciente la dosis óptima de rotigotina o placebo, iniciando el tratamiento con una dosis de 2 mg/24 h, e incrementándola semanalmente en 2 mg/24 h, hasta un máximo de 6 mg/24 h, durante 6 meses. Una mejoría del 20% en la UPDRS se encontró en el 48% de los pacientes con rotigotina y en el 19% de los tratados con placebo [Reducción absoluta del riesgo (RAR) = 28,8% IC: 18-39, $p < 0,0001$ NNT = 3,47]. Con rotigotina, la mejoría de la puntuación de la UPDRS respecto a placebo fue de 5,28 puntos ($p < 0,0001$) (4).
- En otro ensayo, 213 pacientes recibieron rotigotina, 227 recibieron ropinirol y 117 recibieron placebo. Se ajustó la dosis óptima de rotigotina hasta un máximo de 8 mg/24 h a lo largo de 4 semanas, y de ropinirol hasta un máximo de 24 mg/día a lo largo de 13 semanas, manteniendo la dosis durante 6 meses. Una mejoría del 20% en la UPDRS se encontró en el 52% de los pacientes con rotigotina, vs 68% con ropinirol y 30% con placebo ($p < 0,05$ entre placebo y tratamientos activos) (5). Por otro lado, ropinirol superó significativamente a rotigotina (4), con una RAR=16,6%; IC: 7,6-25,7 NNT=-6. La media de la mejoría en la UPDRS (Partes II+III) fue de 6,83 puntos con rotigotina, 10,78 con ropinirol y 2,33 puntos con placebo. Además, al cabo del tiempo la eficacia de rotigotina disminuye: 56% a los 6 meses, 49% a los 12 meses, y 42% a los 18 meses (4).

II) Enfermedad de Parkinson avanzada: se realizaron otros dos ensayos clínicos en pacientes que recibían tratamiento concomitante con levodopa. El principal criterio de valoración fue la reducción del tiempo en "off" horas, o períodos donde desaparece la eficacia de la medicación y los síntomas de Parkinson reaparecen. La eficacia se determinó en términos de respondedor (mejoría del 30%) y de mejoría absoluta del tiempo en "off".

- En el primer ensayo doble ciego 113 pacientes recibieron rotigotina hasta una dosis máxima de 8 mg/24 h, 109 pacientes recibieron rotigotina hasta una dosis máxima de 12 mg/24 h y 119 pacientes recibieron placebo, se mantuvieron con la dosis óptima durante 6 meses. Una mejoría de al menos el 30% en el tiempo en "off" se observó en el 57%

y el 55% con 8 mg o 12mg/24 h, y en el 34% con placebo ($p < 0,001$ para los grupos de rotigotina vs placebo), RAR= 22 y 21, NNT = 5. Con rotigotina, la media de la reducción del tiempo en "off" fue de 2,7 y 2,1 horas, respectivamente, y con placebo fue de 0,9 horas ($p < 0,001$ y $p = 0,003$) (1).

- En un segundo ensayo 201 pacientes recibieron rotigotina, 200 pramipexol y 100 placebo. Los pacientes ajustaron la dosis óptima de rotigotina hasta 16 mg/24 h y con pramipexol hasta un máximo de 4,5 mg/día, manteniéndose la dosis durante 4 meses. Una mejoría de al menos el 30% en el tiempo en "off" se observó en el 60% de pacientes con rotigotina, en el 67% con pramipexol y el 35% con placebo. La reducción media del tiempo en "off" fue de 2,5 horas con rotigotina, 2,8 horas con pramipexol y 0,9 horas con placebo. Todas las diferencias entre los tratamientos activos y placebo fueron estadísticamente significativas (1).

En el síndrome de las piernas inquietas de moderado a severo en adultos se han realizado dos ensayos clínicos con 458 y 341 pacientes frente a placebo, si bien es superior a placebo a dosis de 1 a 3 mg/día, no ha sido analizado frente a otros tratamientos (6,7).

Rotigotina es superior a placebo, pero no a otros tratamientos para el parkinson, especialmente ropinirol a altas dosis. Puede ser de utilidad en pacientes con disfagia, sin embargo, son necesarios más estudios que avalen su eficacia y seguridad a largo plazo, ya que se observa una tendencia a perder eficacia a largo plazo a diferencia del ropinirol.

EFFECTOS ADVERSOS (1,2,3)

Se ha asociado con somnolencia en un porcentaje muy alto de pacientes (2) (hasta del 25%), incluyendo somnolencia diurna excesiva y episodios de inicio súbito de sueño (1%) (2), por ello, se debe informar a los pacientes que presenten este efecto adverso, ya que no deben conducir, utilizar máquinas con peligro, o participar en actividades en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo. Al comienzo del tratamiento pueden presentarse reacciones adversas dopaminérgicas como

náuseas y vómitos, que suelen ser leves o moderadas y transitorias, aunque continúe el tratamiento. Las reacciones adversas descritas en más del 10% de los pacientes tratados con la rotigotina en parche transdérmico son náuseas, mareos, sopor y reacciones en el lugar de aplicación. En menor frecuencia aparecen: vómitos, fatiga, dolor de espalda y estreñimiento (1,2,3).

Frente a ropinirol presenta una mayor incidencia de reacciones locales, dolor de cabeza e insomnio, y una menor incidencia de estreñimiento (2).

Uno de cada 25 pacientes tendrá insomnio, y 1 de cada 20 dolor de cabeza si se analiza frente a ropinirol (NNH=Número necesario de pacientes para hacer un daño).

CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES (1)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión.

INTERACCIONES (1)

Es un agonista dopaminérgico, se supone que los antagonistas dopaminérgicos disminuyen la eficacia de rotigotina, por lo que debería evitarse su administración simultánea. Debido a los posibles efectos aditivos, se deben tomar precauciones durante el tratamiento con sedantes u otros depresores del SNC (sistema nervioso central) (p. ej., benzodiazepinas, antipsicóticos o antidepresivos) o al tomar alcohol junto a rotigotina.

CONCLUSIONES

- 1- Es más eficaz que placebo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, pero menos que ropinirol.
- 2- Presenta efectos adversos no inferiores al resto de antiparkinsonianos.
- 3- Se observa una tendencia de pérdida de eficacia a largo plazo.
- 4- Sólo es de utilidad si no se puede utilizar la vía oral.
- 5- Además es menos coste-efectivo que otras alternativas.

Principio activo	Nombre comercial	Posología	Coste Tratamiento día (€)
Rotigotina	Neupro® (necesidad de conservación entre 2°C y 8°C)	4 mg/24 h 8 mg/24 h 16 mg/24 h	3,79 5,67 11,34
Ropinirol	Requip®	1-3 mg/8h 24 mg/día	1,8-4,65 9,22
Pramipexol	Mirapexin®	0,36 mg/8 h 3,3 mg/día	3,06 9,61

Fuente: Nomenclator Febrero 2008.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica del Neupro®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. www.agemed.es. [accedido 15 mayo 2008].
2. Rotigotine. Drugdex Drug Evaluations. Micromedex. <http://mdxsefh.gpm.es/mdx-cgi/display.exe>. [accedido 20 mayo 2008].
3. European Medicines Agency. Neupro (Rotigotine) Scientific Discussion. [accedido 20 mayo 2008]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/062606en6.pdf>
4. Watts RL, et al., Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68 (4): 271 – 276.
5. Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, Burn DJ, Clarke CE, Schapira AHV, SP513 investigators. Rotigotine transdermal patch in early parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007;22(16):2398-404.
6. Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D. Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, six-week dose-finding trial in Europe. *Sleep Med*. 2008;9:228-39.
7. Trenkwalder C, Beneš H, Poewe W, et al. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2008; 7:595-604.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Gómez Rebenaque R, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burn@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142/2000