



HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA  
Dirección Territorial de Melilla  
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla  
Centro de Información del Medicamento

## ROTIGOTINA

### INTRODUCCIÓN

Rotigotina es un antiparkinsoniano de estructura no ergolínic, que actúa como agonista de los receptores dopaminérgicos y que se presenta para administración por vía transdérmica.

### INDICACIONES<sup>1</sup>

Tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (EIEP), 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")(EFEP)<sup>2</sup>.

### POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

Rotigotina se aplica en forma de parche una vez al día:

**En EIEP:** Dosis de inicio 2 mg/24 horas. Incrementos semanales de 2 mg/24 horas, hasta una dosis efectiva máxima de 8 mg/24 horas. La dosis efectiva se alcanza con 6 mg/24 h u 8 mg/24 h en 3-4 semanas, respectivamente. En algunos casos 4 mg/24 horas son suficientes.

**En EFEP:** Dosis inicial de 4 mg/24 horas. Incrementos semanales de 2 mg/24 horas, hasta una dosis máxima de 16 mg/24 h. La dosis efectiva se alcanza con dosis de 8 a 16 mg/24 h a las 3 y 7 semanas. Se pueden usar varios parches.

El parche debe aplicarse a la misma hora sobre piel limpia, seca, intacta y sana, en abdomen, zona del estómago, muslo, cadera, costado, hombro o parte superior del brazo. Evitar la aplicación en la misma zona hasta pasadas dos semanas. En caso de olvido o desprendimiento, aplicar otro para el resto del día.

La retirada debe ser gradual, reduciendo 2 mg/24 horas, preferentemente en días alternos, hasta la retirada.

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

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

Rotigotina actúa como agonista sobre los cinco receptores dopaminérgicos, pero con una afinidad y actividad superior sobre los D3. Además interactúa con receptores dopaminérgicos, alfa-adrenérgicos, serotoninérgicos y opiáceos. Desarrolla una significativa acción hipoprolactinémica.

La biodisponibilidad total es del 37%. Las concentraciones en equilibrio se alcanzan tras 1-2 días. Se une a proteínas plasmáticas en un 90% y se metaboliza a través del CYP450. La vida media plasmática es de 5-7 horas. Se elimina por orina en un 71% y en heces un 23%.

### EFICACIA CLÍNICA<sup>1</sup>

**La eficacia de rotigotina transdérmica en EIEP** se estableció en dos ensayos paralelos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y control activo (ropinirol, sólo el segundo). El criterio de valoración fue la suma de las puntuaciones en la Parte II (actividades de la vida diaria) y en la Parte III (actividad motora) de la Escala Unificada de Puntuación en la Enfermedad del Parkinson (UPDRS, en inglés). Y los criterios principales de eficacia fueron el cambio

en la puntuación en la escala UPDRS II+III al inicio y al fin del tratamiento (criterio norteamericano) y el porcentaje de respondedores, definidos como pacientes que mejoran  $\geq 20\%$  la puntuación en la escala UPDRS II+III (criterio europeo). Los pacientes sufrían EIEP de  $\leq 5$  años de duración, no habían recibido medicación previa (salvo levodopa  $\leq 6$  meses) y su puntuación UPDRS II+III era  $\geq 10$ .

En el primer ensayo<sup>3</sup>, se empleó una dosis inicial de 2 mg/24 h de rotigotina, que se ajustó hasta 6 mg/24 h (dosis óptima en el 91% de los pacientes) o placebo. Tras 6 meses se obtuvieron diferencias significativas entre un grupo y otro en el porcentaje de respondedores (48% frente 19%). La diferencia en la puntuación en la escala UPDRS II+III fue una mejoría de -3,98 y un empeoramiento de 1,31, respectivamente.

En el segundo<sup>4</sup>, los pacientes recibieron rotigotina, que se ajustó paulatinamente a 8 mg/24 h, ropinirol (de inicio 0,75 mg/24 h) que se ajustó a 24 mg/24 h y placebo. El porcentaje de pacientes con una mejora  $\geq 20\%$  en cada grupo fue 52%, 68% y 30%. El cambio en la puntuación UPDRS II+III fue -6,8, -10,7 y -2,3. La diferencia entre rotigotina y ropinirol fue significativa y no se pudo demostrar no inferioridad, pero las dosis empleadas de ropinirol fueron muy superiores a las recomendadas.

Estos estudios tuvieron una fase extensión abierta en la que la eficacia de rotigotina se mantuvo 12 meses, y hasta 18, pero en los que se observó una tendencia a largo plazo a perder eficacia (un "wearing off" o disipación de la dosis) que no se observó con ropinirol.

### La eficacia de rotigotina transdérmica junto a levodopa en EFEP

se estableció en otros dos ensayos paralelos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y control activo (pramipexol, sólo el segundo). El criterio de valoración fue el tiempo diario en "off" (demasiados síntomas de la enfermedad de Parkinson como para vivir con normalidad) y los criterios de eficacia fueron el porcentaje de respondedores, definido como la proporción de pacientes con una reducción  $\geq 30\%$  del tiempo absoluto en "off" (criterio europeo) y la reducción absoluta del tiempo en "off" (criterio norteamericano). Los pacientes sufrían EFEP de  $\geq 3$  años de duración, con un tiempo en "off"  $\geq$  a una media de 2,5 h/día.

El primer ensayo<sup>5</sup>, tras ajustar a 8 mg y 12 mg/24 h de rotigotina y placebo, duró 6 meses. El porcentaje de respondedores fue respectivamente un 57%, 55% y 34%. La diferencia con placebo fue 22,2% y 20,6%. La disminución del tiempo en "off" por su parte fue 2,7, 2,1 y 0,9 h.

En el segundo<sup>6</sup>, tras ajustar a 16 mg/24 h de rotigotina, 4,5 mg/24 h de pramipexol y placebo, se extendió 4 meses. El porcentaje de respondedores en los grupos activos fue significativamente superior a placebo 60%, 67% y 35%. La disminución del tiempo en "off" fue de 2,5, 2,8 y 0,9 horas para rotigotina, pramipexol y placebo. La no inferioridad de rotigotina respecto pramipexol no quedó clara. Así, mientras la diferencia de porcentaje de respondedores superaba el IC predefinido, no ocurría lo mismo con la diferencia en reducción absoluta del tiempo en "off".

También se han realizado estudios abiertos al objeto de valorar su eficacia a largo plazo y los supuestos beneficios de una liberación constante del agonista dopaminérgico, traducidos en

la reducción del riesgo de padecer los problemas relacionados con el sueño o los síntomas motores de primera hora de la mañana en los pacientes. Pero los resultados, por el momento, no son suficientemente satisfactorios ni consistentes, de hecho, no hubo diferencias entre el porcentaje de pacientes que despertaron sin síntomas motores entre rotigotina y pramipexol<sup>7</sup>.

**EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>**

Las reacciones adversas más comunes (≥ 10%) fueron náuseas, somnolencia y mareos, típicas de un agonista dopaminérgico y que fueron más frecuentes al principio del tratamiento para disminuir durante el mantenimiento. Además figuraron reacciones locales en el sitio de aplicación (40,4%). Su uso se ha asociado a episodios de inicio de sueño repentino.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>**

Se debe extremar la precaución en caso de insuficiencia renal o hepática grave y de cardiopatía grave. Se debe vigilar la posible aparición de hipotensión ortostática. Evitar la conducción de vehículos o maquinaria debido a la posible aparición de somnolencia y/o episodios de inicio repentino del sueño. No debe aplicarse calor externo en la zona del parche y la retirada de la rotigotina debe ser gradual. En caso de realizar una resonancia magnética o cardioversión se debe retirar el parche para evitar quemaduras en la piel por la presencia de aluminio en el parche.

**INTERACCIONES<sup>2</sup>**

Los neurolépticos o metoclopramida (antagonistas dopaminérgicos) pueden disminuir su eficacia.

El consumo de alcohol, sedantes u otros depresores del SNC pueden aumentar sus efectos. Como otros agonistas dopaminérgicos puede potenciar las reacciones dopaminérgicas de la levodopa y provocar o exacerbar la discinesia preexistente.

**CONCLUSIONES**

- Estamos ante el primer agonista dopaminérgico formulado para su administración transdérmica.
- Ha mostrado su eficacia frente a placebo, pero no ha superado a ropinirol y pramipexol. No se ha comparado con otros principios activos relacionados –Inhibidores de MAO B y de COMT y otros agonistas dopaminérgicos-.
- Los beneficios teóricos de la liberación constante de rotigotina -reducción del riesgo de síntomas motores de primera hora de la mañana y de problemas del sueño-, no se han confirmado todavía y, por contra, parece que presenta un fenómeno de disipación de dosis a partir de los 12 meses.
- Los efectos adversos que provoca son similares a los de otros agonistas dopaminérgicos por vía oral, pero las reacciones locales a la aplicación del parche son muy frecuentes y pueden condicionar las ventajas, hasta el momento teóricas, de la administración única diaria -mejora del cumplimiento-.
- La seguridad y eficacia a largo plazo de rotigotina no se ha establecido.
- Por todo lo anterior no se puede recomendar rotigotina como tratamiento de elección para las indicaciones autorizadas. Su uso debería limitarse a aquellos casos en los existan problemas con la vía oral.
- Rotigotina **NO APORTA** nada nuevo en términos de eficacia y seguridad hasta el momento y representa una alternativa más a las disponibles que debe reservarse para aquellos casos en los que la vía transdérmica sea la adecuada.

**COSTE / DDD**

Principio Activo	Especialidades/Presentaciones(PVP)	DDD*	Coste€/DDD
Bromocriptina	Parlodel® [2,5 mg 30 compr. (5,74); 5 mg 50 cáp (18,33)]	40 mg	2,93 - 3,06
Cabergolina	Sogilen® [1 mg 20 compr. (28,32); 2 mg 20 compr. (56,20)]	3 mg	4,22 - 4,25
Pergolida	Pergolida EFG® [50 mcg 30 y 50 compr. (2,61-3,12); 250 mcg 30 y 50 compr. (7,02-11,69); 1 mg 30 compr. (26,82)]	3 mg	2,68 - 5,22
Pramipexol	Mirapexin® [ 0,18 mg 30 y 100 compr. (15,39 y 47,05); 0,7 mg 30 y 100 compr. (60,55 y 170,35)]	2,5 mg	6,08 - 7,21
Ropinirol	Requip® [0,25 mg 126 compr. rec. (26,63); 0,5 mg 21 compr. rec. (8,06); 1 mg 21 y 84 compr. rec. (13,02 y 49,99); 2 mg 84 compr. Rec. (79,38); 5 mg 84 compr. rec. (153,83)]	6 mg	2,2 - 5,07
Rotigotina	Neupro inicio® 2, 4, 6, 8 mg/24 h 4x7 par. (128,87) ] Neupro® [2 mg/24 h 7 par. (exc. financiación) (40,21)] 4 mg/24 h 28 par. (105,19) ; 6 mg/24 h 28 par. (136,74); 8 mg/24 h 28 par. (158,81)]	6 mg <sup>  </sup> 8 mg <sup>  </sup>	4,25 - 5,64 5,67 - 7,51
Entacapona	Comtan® [200 mg 100 compr. (108,04)]	1 g	5,4
Rasagilina	Azilect® [1 mg 30 compr. (148,10)]	1 mg	4,94
Selegilina	Selegilina EFG®; Plurimen® [5 mg 20 y 50 compr. (7,54 y 18,86)(Pre. Ref.)]	5 mg	0,38

\* Fuente: ATC/DDD Index 2007. WHO Collaborating Centre for drug Statistics Methodology. Disponible en URL: <http://www.whocc.no/atcddd>  
<sup>||</sup> Estimación propia.

**NOTAS Y BIBLIOGRAFÍA**

1. Ficha Técnica o Resumen de las características. European Public Assessment Report (EPAR). European Medicines Agency (EMA). Tercera revisión. Publicada 07/05/07. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/H-626-PI-es.pdf>  
 2. En enero de 2007 se ampliaron sus indicaciones. La indicación inicial fue tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (p.ej sin levodopa).  
 3. WattsRL, Jankovic J, Waters C, Borojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. Neurology. 2007;68(4):272-6 y J. Jankovic, R. L. Watts, W. Martin, B. Borojerdi. Rotigotine Transdermal System Clini. Transdermal Rotigotine: Double-blind, Placebo-Controlled Trial in Parkinson Disease. Arch Neuro. 2007;64(5):676-82

4. Giladi N, Borojoerdi B, Korczyn AD, Burn DJ, Clarke CE, Schapira, SP513 investigators. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. Mov Disord. 2007 oct 12 (pendiente de publicar).  
 5. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. Neurology. 2007;68(16):1262-  
 6. Poewe O, Rascol N, Quinn E, Tolosa W, Oertel E, Martignoni M, Rupp B, Borojoerdi B. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2007;6(6) : 513-20.  
 7. Discusión científica. European Public Assessment Report (EPAR). European Medicines Agency (EMA). Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/062606en6.pdf>

**Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla**

Comisión de Uso Racional del Medicamento

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., Fernández García, S., Iniesta López, M<sup>o</sup> G., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Muñoz Martínez, M.V., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M<sup>o</sup> I. y Vergara Martín, J.  
 C/ General Polavieja. 47 – 52005 Melilla Tels. 952674975 – 76.



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA  
 Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos  
 Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional  
 Alcalá, 56 – 28071 Madrid  
 Catálogo General de Publicaciones Oficiales: <http://www.060.es>  
 DEPÓSITO LEGAL: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 356-07-004-6