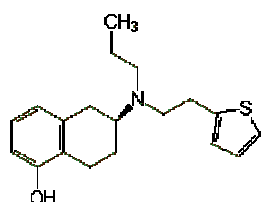


## Rotigotina (DOE)\*

\* Nueva indicación para el Síndrome de Piernas Inquietas (SPI). Diciembre 2008

### 1. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

#### Principio activo (DCI)



ROTIGOTINA

#### Presentación

Parches transdérmicos			
7x(4)	(2/4/6/8)mg		
7	*2mg		
28	4mg	6mg	8mg


#### Nombre comercial (laboratorio)

Neupro® (UCB-Pharma)

#### Grupo terapéutico (ATC)

N04BC: Agonistas dopaminérgicos.

#### Posología

Indicación	Dosis inicial	Dosis máxima		<ul style="list-style-type: none"><li>- Un parche al día.</li><li>- Aplicarlo a la misma hora.</li><li>- Lugar de aplicación diferente.</li></ul>
Síndrome Piernas Inquietas	1mg/24h*	3mg/24h		
Enfermedad Parkinson (estadio inicial)	2mg/24h	8mg/24h		
Enfermedad Parkinson (estadio avanzado)	4mg/24h	16mg/24h		

\*parche 1 mg en trámite de autorización por la AEMPS.

#### Condiciones de dispensación

Con receta médica. Aportación reducida. (\*parches 2 mg excluido oferta SNS)

#### Condiciones de conservación

Conservar en nevera (2°C - 8°C)

#### Situación en el Servicio Murciano de Salud

No incluido en ninguna de las Guías Farmacoterapéuticas de Área de la Región de Murcia.

#### Fecha de autorización por la EMEA

Febrero de 2006

#### Fecha de comercialización

Junio de 2006

Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

◆	<b>SIN INNOVACIÓN</b>
	La principal novedad es la vía de administración (vía transdérmica) respecto al tratamiento disponible para la misma indicación terapéutica no implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica.
◆◆	SIN INNOVACIÓN
◆◆◆	INNOVACIÓN MODERADA
◆◆◆◆	INNOVACIÓN IMPORTANTE

Las **Evaluaciones Farmacoterapéuticas**, editadas por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud. Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M<sup>a</sup> José Peñalver Jara, Elvira Navarro Pino, Francisco José Martínez Cánovas, , Manuel J. Méndez Romera.

## INTRODUCCIÓN

El SPI es un trastorno sensitivo-motor crónico, cuya prevalencia aproximada es del 2-15% de la población adulta y sin embargo sólo el 5% de los afectados están actualmente diagnosticados.

Es más frecuente en las mujeres y se caracteriza por la necesidad de mover continuamente las piernas, asociado o precedido de parestesias y disestesias, que ocurre sólo en reposo y mejora con el movimiento y sufre un empeoramiento nocturno de los síntomas. El SPI moderado a grave puede producir un deterioro del sueño así como un impacto negativo en la calidad de vida. Su etiología puede ser primaria (la más frecuente) de causa idiopática, aunque existen datos que sugieren una base genética, alteraciones de los neurotransmisores hipotalámicos o disfunción de células dopaminérgicas, pero su influencia en esta patología está aún por determinar<sup>1</sup>. El síndrome también puede ser secundario debido a deficiencia de hierro, enfermedad de Parkinson, Diabetes Mellitus, etc.

El tratamiento farmacológico del SPI está indicado en aquellos pacientes que cumplan los criterios diagnósticos específicos<sup>2</sup>, siendo el tratamiento indicado para dicha patología: Pramipexol con una dosis inicial de 0,0088mg de base (0,125mg de sal) diaria, hasta una dosis máxima de 0,54mg de base (0,75mg de sal) al día y Ropinirol con una dosis de inicio de 0,25mg/día, dosis mínima de 1mg/día no superando los 4mg diarios.

En diciembre de 2008, se autorizó rotigotina a dosis bajas (1-3mg/día) para el tratamiento sintomático del SPI idiopático de moderado a grave en adultos.

## 2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### 2.1. Indicaciones clínicas autorizadas en España

Tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la Enfermedad de Parkinson idiopática (EP) como monoterapia y 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 (fin de dosis o fluctuaciones "on-off").

### 2.2. Mecanismo de acción

Rotigotina es un agonista dopaminérgico no ergótico que tiene especial afinidad por los receptores D<sub>3</sub> dopaminérgicos (situados en el núcleo estriado), y en menor medida por los D<sub>2</sub> y D<sub>1</sub>.

También interacciona con otros receptores: serotoninérgicos y alfa-adrenérgicos<sup>3</sup>.

### 2.3. Farmacocinética

Rotigotina se libera continuamente desde el parche transdérmico (45% en las primeras 24 horas), absorbiéndose a través de la misma piel, alcanzando su concentración en equilibrio tras 1-2 días y manteniéndose la concentración plasmática constante<sup>4</sup>. La biodisponibilidad es del 37% y se une a proteínas plasmáticas en un 92% aproximadamente. Se metaboliza a través del CYP450 en un alto porcentaje. La vida media plasmática de rotigotina es de 5-7 horas. El 71% de la dosis se excreta por la orina y en torno al 23% por las heces<sup>2</sup>.

## 3. EFICACIA

### • Síndrome de piernas inquietas

Se realizaron 5 ensayos clínicos para valorar la eficacia y seguridad de rotigotina con un total de 1309 pacientes con SPI idiopático distribuidos de forma proporcional.

Los dos estudios principales realizados fueron **SP790**<sup>5</sup>(N=458) y **SP792**<sup>6</sup>(N=505) en los que se estudió la eficacia de rotigotina en el tratamiento del SPI idiopático de moderado a grave. Ambos fueron multicéntricos, aleatorizados, controlados frente a placebo y doble ciego con grupos paralelos.

Las **variables de eficacia consideradas** fueron los cambios observados respecto al nivel basal en la Escala Internacional del Síndrome de Piernas Inquietas (IRLS) y la mejoría en la Impresión Clínica Global apartado-1(ICG) (gravedad de la enfermedad), evaluados tras seis meses de tratamiento. Se administraron diariamente parches que contenían rotigotina con dosis de 1,2 ó 3mg o bien placebo, procurando que fuese a la misma hora y cambiando el sitio de aplicación.

Los resultados se exponen en las siguientes figuras<sup>9</sup>:

**Figura 1. Análisis de respondedores según Escala Internacional del Síndrome de Piernas Inquietas**

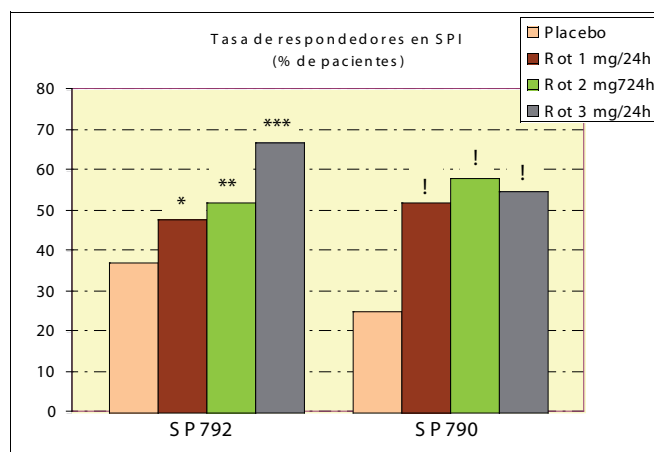


Figura 1. Índice de respondedores a rotigotina (proporción de pacientes con puntuación  $\geq 50$  de mejoría de síntomas según la Escala IRSL).

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$ ; \*\*\* $p < 0,0001$ ; !  $p < 0,0001$  vs placebo

**Figura 2. Análisis de los respondedores a CGI apartado-1.**

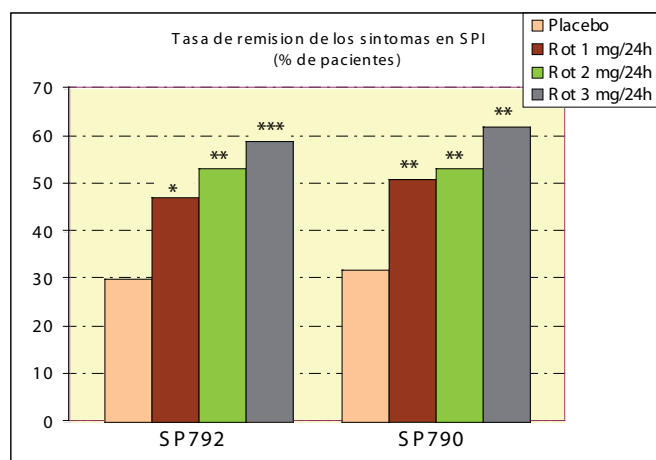


Figura 2. Índice de remisión (proporción de pacientes con SPI con puntuación  $\leq 10$  según la Escala CGI-1)

\* $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,001$  ; \*\*\* $p < 0,0001$

En los dos grupos de estudio, se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambas variables principales en las dosis de 1mg, 2mg y 3 mg/24h en comparación con placebo.

Como estudio de soporte se realizó el **SP794**<sup>7</sup>, cuyo objetivo fue demostrar la efectividad basada en la mejora del índice del movimiento periódico de las extremidades (PLMI) mediante el estudio de los parámetros polisomnográficos durante 7 semanas con ajuste de dosis hasta un máximo de 6,75mg<sup>8</sup>. Como se aprecia en la siguiente tabla, Rotigotina redujo significativamente el PLMI en comparación con placebo (p).

Tabla 1. Resultado estudio SP794.

SP794	N	PLMI inicial	PLMI final	p
Rotigotina	41	50,9	7,7	<0,0001
Placebo	20	37,4	32,7	-

## 4. SEGURIDAD

El tratamiento del SPI con rotigotina puede producir un empeoramiento paradójico de los síntomas que parece estar relacionado con la aparición temprana de los síntomas por la noche (o incluso por la tarde), con el aumento de la gravedad de los síntomas y con la propagación de los síntomas a otras partes del cuerpo.

### 4.1 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

La capa de acondicionamiento de rotigotina contiene alu-

minio, por lo que se debe retirar el parche para evitar quemaduras en la piel cuando el paciente se someta a un estudio de imagen por resonancia magnética (RM) o cardioversión.

### 4.2 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Se recomienda monitorizar la presión arterial, debido al riesgo de hipotensión ortostática.
- Es conveniente interrumpir gradualmente el tratamiento con rotigotina, ya que se han descrito síntomas indicativos de un síndrome neuroléptico maligno con su retirada brusca.
- Se recomienda realizar una monitorización oftalmológica a intervalos periódicos.
- Se debe evitar aplicar el parche en el mismo sitio antes de que hayan pasado 14 días desde la última aplicación en dicha zona, ya que se pueden producir reacciones cutáneas en el lugar de aplicación.
- Se aconseja no utilizar durante el embarazo, ya que no se dispone de información adecuada.
- Rotigotina disminuye la secreción de prolactina, por lo que se espera que se produzca una inhibición de la lactancia.
- No está recomendado su uso en menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.
- Se debe informar a los pacientes en tratamiento con rotigotina que presenten somnolencia y/o episodios de inicio repentino del sueño que se abstengan de conducir o participar en actividades como manejo de máquinas.

### 4.3. Interacción con otros medicamentos

Se debe evitar la administración conjunta con los *neurolepticos* (fenotiazinas, butirofenonas o tioxantenos) o con *antieméticos* (metoclopramida), ya que disminuyen su eficacia. Debido a los posibles efectos aditivos, se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante de rotigotina junto con *sedantes* u otros *depresores del sistema nervioso central* como benzodiazepinas, antipsicóticos y antidepresivos o junto con *alcohol*.

### 4.4. Reacciones adversas

De forma global, se calcula que el 73% de los individuos tratados con rotigotina en los ensayos clínicos presentaron al menos una reacción adversa, frente al 56.3% de los que recibieron placebo.

Se han descrito como muy frecuentes (>10%): somnolencia diurna excesiva y episodios de inicio súbito de sueño. También mareos, náuseas y reacciones locales en el lugar de aplicación (40,4%), la mayoría de ellas leves o moderadas, aunque en un 4% supusieron la interrupción del tratamiento.

Reacciones adversas frecuentes (1-10%): alucinaciones

visuales y auditivas, ilusiones, estado confusional, sueños anormales, insomnio, cefalea, discinesia, hipotensión ortostática, vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, sequedad de boca, aumento de enzimas hepáticas, hiperhidrosis, edema periférico, astenia y descenso de peso.

Algunos pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos derivados de la ergotamina han presentado fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca. Se desconoce si rotigotina (derivado no ergolínic) puede producir estas reacciones adversas.

Se han notificado casos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad, generalmente reversibles tras una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo rotigotina.

## 5. EVALUACIÓN ECONÓMICA

### 5.1 Condiciones de prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud

- Neupro 4 mg/24 h, 6 mg/24 h y 8 mg/24 h, 28 parches y Neupro 2 mg/24 h + 4 mg/24 h + 6 mg/24 h + 8 mg/24 h, 7+7+7+7 parches, *incluidos* en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, aportación reducida del beneficiario.

- Neupro 2 mg/24 h, 7 parches, *no incluido* en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

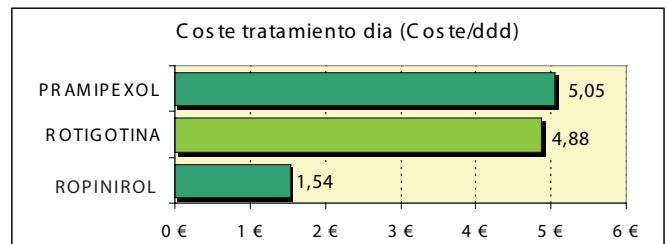
#### 5.1. Coste directo

Tabla 2

Principios Activos	Nombre comercial	Presentación	Unidades	PVP €
ROTIGOTINA	NEUPRO®	2-4-6-8mg	28	128.87
		2mg	7	40.21
		4mg	28	105.19
		6mg	28	136.74
		8mg	28	159.86

Tabla 3

Principios Activos	DDD	PVP menor	€/DDD
<b>Inhibidores MAO</b>			
ROTIGOTINA	6	136.74	4,88
<b>Dopa y derivados</b>			
PRAMIPEXOL	2.5	42.38	5.05
ROPINIROL	6	107.68	1.54 1.78



## 6. CONCLUSIONES

- Rotigotina ha demostrado ser más eficaz que placebo en el tratamiento de la EP en estadios iniciales.
- La administración transdérmica del fármaco ofrece una ventaja potencial posológica al reducir el número de tomas necesarias, siendo posible que esta vía de administración pueda contribuir a mejorar el cumplimiento terapéutico.
- No se ha demostrado un posible efecto neuroprotector y se desconoce su eficacia y seguridad a largo plazo. Hay indicios de una pérdida de eficacia a partir de los 12 meses de tratamiento.
- Presenta reacciones adversas frecuentes: en estudios clínicos hasta el 73% de los pacientes presentaron al menos una reacción adversa, pudiendo ocasionar ataques súbitos de sueño.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Clinical Practice Parameters and facility Standard for Sleep Medicine CMA,2005
2. Allen Rp,Pichiatti D,Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J; Restless Legs Syndrome.Diagnosis and Epidemiology workshop al the National Institutes of Health; International Restless legs syndrome: diagnosis criteria, special considerations and epidemiology. Sleep Med.2003 Mar;4 (2):101-19.
3. Naunyn Schmiedeberg, Sheller D., Ullmer C., Berkels R., Gwarek M., Lübbert H. Arch Pharmacol 2009;379:73-86..
4. Rotigotine (Neupro®):US prescribing information. Schwarz Pharma, 2007.
5. Trenkwalder C., Benes 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 neurol 2008;7:595-604.
6. European public assessment report (EPAR) <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/Neupro-H-626-II-19-AR.pdf>
7. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Neupro.DCI:Rotigotina.<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/06606en6.pdf>.
8. Baldwin C. M., Keating G. M. Rotigotine transdermal patch in restless legs syndrome. CNS Drug 2008; 22(10):797-806.
9. Prescrire Editorial Staff "Pramipexole". Prescrire Int. 2007; 16 (87):12.

ISSN: 1886-533X

IMPRENTA REGIONAL- D.L.: MU-564-2006