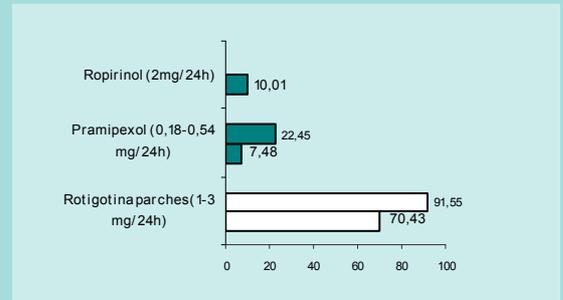


# ROTIGOTINA

## en Síndrome de Piernas Inquietas

- Rotigotina es un agonista dopaminérgico indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia o en combinación con levodopa, y autorizado ahora para el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas.
- Rotigotina a dosis de 2 y 3mg ha demostrado ser más eficaz que placebo en dos estudios a corto plazo (6 meses). Con la dosis de 1mg los resultados no son tan consistentes. Hay que tener en cuenta que las variables de eficacia utilizadas son valoraciones subjetivas del paciente y además, en el grupo placebo también mejoraron.
- La administración en parches añade a los efectos indeseables propios de los agonistas dopaminérgicos las reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, (34% rotigotina frente a 4% placebo) la dificultad de la dosificación y la variabilidad de la biodisponibilidad de hasta en un 40% según donde se aplique el parche, además debe conservarse en nevera. Sin embargo, la vía transdérmica puede ser propicia para algunos pacientes.

Coste mensual del tratamiento (€)



### Presentación

- ▲ **NEUPRO® (Schwarz Pharma Ltd)**
- 1mg 28 parches transdérmicos (65,74€)
- 2mg 28 parches transdérmicos (65,74€)
- 3mg 28 parches transdérmicos (85,45€)

Dispensación con receta médica  
 Conservar en nevera (2-8°C)  
 Comercializado en Noviembre 2010  
 Evaluado en Mayo 2011

[-]

0

NO VALORABLE  
 INFORMACIÓN INSUFICIENTE

1

NO SUPONE AVANCE  
 TERAPÉUTICO

2

APORTA EN SITUACIONES  
 CONCRETAS

3

MODESTA MEJORA  
 TERAPÉUTICA

4

IMPORTANTE MEJORA  
 TERAPÉUTICA

[+]

Limitar el uso de rotigotina al máximo por la falta de datos con relevancia clínica sobre su eficacia y seguridad a largo plazo.

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

En este pharmakon se evalúa la nueva indicación para el tratamiento sintomático del síndrome de piernas inquietas (SPI) idiopático de moderado a grave en adultos, que la tienen las dosis de 1 mg, 2 mg y 3 mg. El resto de presentaciones solamente tienen la indicación de la enfermedad de Parkinson.

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

Agonista dopaminérgico D3/D2/D1 no ergolínic utilizado 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.

### POSOLÓGIA<sup>1</sup>

Se debe comenzar con una única dosis diaria de 1 mg/24 h. Dependiendo

de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse con incrementos semanales de 1 mg/24 h hasta una dosis máxima de 3 mg/24 h.

La administración del parche debe ser diaria sobre piel limpia, seca, intacta y sana en el abdomen, muslo, cadera, costado, hombro o en la parte superior del brazo. Se debe evitar la aplicación en la misma zona antes de 14 días.

No se debe aplicar calor externo en la zona del parche.

Si el paciente olvida ponerse el parche a su hora habitual, o si se desprende el que se ha puesto, se debe aplicar otro parche nuevo para el resto del día.

### EFICACIA CLÍNICA

Se han realizado 3 ensayos clínicos fase III para valorar la eficacia de rotigotina en SPI. De ellos dos son ensa-

jos pivotaes<sup>2,3</sup> y otro es un estudio de soporte<sup>4</sup>.

Las variables principales de los ensayos pivotaes fueron la variación promedio respecto al valor basal de la Escala Internacional del Síndrome de Piernas Inquietas (IRLS) y en la escala de Impresión Global Clínica Global-Item 1 (gravedad de la enfermedad). Se predefinieron como resultados clínicamente relevantes una reducción de 5 puntos ó más en la escala IRLS y 0,75 puntos en la escala CGI-Item 1.

Se desconoce si previamente en los sujetos del estudio se había descartado la eficacia de las medidas no farmacológicas.

Los resultados fueron los siguientes:

En uno de los ensayos pivotaes (SP790) aleatorizado, multicéntrico,

doble ciego de tres dosis fijas de rotigotina controlado con placebo<sup>2</sup>, cuyo objetivo era demostrar la eficacia de la rotigotina en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas (SPI) idiopático se aleatorizaron 458 pacientes con diagnóstico de SPI idiopático de moderado a severo a recibir rotigotina transdérmica 1mg/24h, 2mg/24h, 3mg/24h o placebo. Los pacientes además debían tener un valor basal de al menos 4 la escala CGI-Item 1 (puntuación media 5).

Las variables principales de eficacia medidas fueron: variación desde la situación basal hasta el fin de la fase de mantenimiento en la escala IRLS y en la escala CGI-Item 1.

Las variaciones respecto al valor basal en la escala IRLS entre rotigotina y placebo fue: rotigotina 1mg: -5,1 (IC95%:-7,6 a -2,7); rotigotina 2mg: -7,5 (IC95%:-10,0 a -5,1); rotigotina 3mg: -8,2 (IC95%:-10,6 a -5,7); con una  $p < 0,0001$  para la diferencia de cada dosis respecto a placebo.

La variación en la escala CGI-Item 1 fue: rotigotina 1mg: -0,76 (IC95%:-1,13 a -0,38); rotigotina 2mg: -1,07 (IC95%:-1,44 a -0,69 a); rotigotina 3mg: -1,21 (IC95%:-1,58 a -0,83); con una  $p < 0,0001$  para la diferencia de cada dosis respecto a placebo.

En el estudio pivotal (SP 792) aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de 4 dosis fijas de rotigotina controlado con placebo<sup>3</sup>, cuyo objetivo era demostrar la eficacia y seguridad de cuatro dosis distintas de rotigotina en forma de parches en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas (SPI) idiopático moderado a grave.

Se aleatorizaron 505 pacientes con diagnóstico de SPI idiopático de moderado a severo (Puntuación de al menos 15 en la escala del IRLS (puntuación media 23,5) a recibir rotigotina transdérmica 0,5 mg/24h, 1mg/24h, 2mg/24h, 3mg/24h o placebo.

Las variables principales de eficacia medidas fueron: variación desde la situación basal hasta el fin de la fase de mantenimiento en la escala IRLS y escala CGI-Item 1.

Las variaciones respecto al valor basal en la escala IRLS entre rotigotina y placebo fue: rotigotina 0,5mg: -2,2 (IC95%:-4,5 a 0,2)  $p = 0,0682$ ; rotigotina 1mg: -3,3 (IC95%:-4,6 a 0,0)  $p = 0,0535$ ; rotigotina 2mg: -4,5 (IC95%:-6,9 a -2,2)  $p = 0,0002$ ; rotigotina 3mg: -5,2 (IC95%:-7,5 a -2,9)  $p < 0,0001$ .

La variación en la escala CGI-Item 1 entre rotigotina y placebo fue: rotigotina 0,5mg: -0,35 (IC95%:-0,7 a 0,0)  $p = 0,0603$ ; rotigotina 1mg: -0,32 (IC95%:-0,7 a 0,1)  $p = 0,0857$ ; rotigotina 2mg: -0,65 (IC95%:-1,0 a -0,3)  $p = 0,0007$ ; rotigotina 3mg: -0,90 (IC95%:-1,3 a -0,5)  $p < 0,0001$ .

Rotigotina a dosis de 2 y 3 mg ha demos-

trado ser más eficaz que placebo pero con las dosis de 0,5 mg y 1mg los resultados no son tan consistentes.

En ambos ensayos pivotaes, para las dos variables principales estudiadas con placebo también se consiguen resultados por encima del valor considerado como clínicamente relevante (reducción de 5 puntos ó más en la escala IRLS y 0,75 puntos en la escala CGI-Item 1). En el estudio SP790 la reducción del placebo respecto al valor basal fue en la escala IRLS -8,6 y en la CGI-Item 1 -1,34. En el estudio SP792 la reducción del placebo respecto al valor basal fue en la escala IRLS -9,0 y en la CGI-Item 1 -1,4.

La validez externa de estos ensayos es cuestionable debido a los amplios criterios de exclusión considerados en el reclutamiento de los pacientes.

### SEGURIDAD

El análisis de seguridad del informe de la EMA<sup>6</sup> incluye un total de 1432 pacientes con SPI (1309 tratados con rotigotina)

#### Efectos adversos en los ensayos pivotaes<sup>6</sup>

El 68% de los tratados con placebo y el 83% de los tratados con rotigotina tuvieron al menos un efecto adverso.

Los efectos adversos con mayor incidencia en los grupos tratados con rotigotina fueron reacciones en el sitio de aplicación (34%), náusea (19%), dolor de cabeza (17%) y astenia (11%). La mayoría de efectos adversos fueron de intensidad media o moderada y relacionados con la dosis.

Las reacciones en el lugar de aplicación se produjeron en un 34% de los tratados con rotigotina, frente a un 4% de los tratados con placebo.

#### Efectos adversos graves

Un total de 20/1309 (1,5%) de los tratados con rotigotina presentó al menos un efecto adverso grave que los investigadores atribuyeron al tratamiento. El más frecuente fue reacción en el lugar de aplicación ( $n = 6$ ,  $< 1\%$ ) seguido de náuseas ( $n = 2$ ,  $< 1\%$ ), síncope ( $n = 2$ ,  $< 1\%$ ) y ataques de sueño ( $n = 2$ ,  $< 1\%$ ).

#### Abandonos por efectos adversos

Un 6% de los tratados con placebo y un 18% de los tratados con rotigotina abandonaron los ensayos debido a algún efecto adverso.

Aunque los datos disponibles que son a corto plazo no se ha observado un empeoramiento paradójico ni un efecto rebote al suspender el tratamiento, estos efectos no deben ser descartados cuando se utilizan agonistas dopaminérgicos.

*Nota: Para completar información sobre seguridad consultar ficha técnica e informe de evaluación.*

### LUGAR EN TERAPÉUTICA

El SPI se caracteriza por una serie de síntomas, normalmente benignos, sensitivos y motores, de disconfort o necesidad urgente de mover las piernas que se manifiestan en reposo o durmiendo, mejoran con el movimiento y empeoran durante la noche. Su origen no es del todo conocido, aunque hay evidencia que sugiere que puede estar implicada principalmente una alteración en la función dopaminérgica del sistema nervioso central y también una alteración del metabolismo del hierro y que podría ser hereditario.

El tratamiento de esta patología debería implicar medidas para mejorar la calidad del sueño (por ejemplo evitando el consumo de cafeína) y la práctica de técnicas de relajación y ejercicio físico. Asimismo se recomienda que se investigue y, si es necesario, se trate la deficiencia de hierro.

El tratamiento farmacológico estaría indicado en aquellos pacientes en los que el SPI provoque alteración del ritmo del sueño o de la calidad de vida<sup>7</sup>

En el caso de que sea necesaria terapia farmacológica, los agonistas dopaminérgicos son tradicionalmente considerados medicamentos de primera línea a utilizar en el SPI<sup>8</sup>. Pramipexol y ropinirol también tienen la indicación aprobada. Ninguno de los fármacos aprobados para SPI tiene ningún estudio comparativo frente a otro, los ensayos son frente a placebo.

Una cuestión importante a considerar en la utilización de estos principios activos es que pueden "aumentar" o causar "progresión" del SPI (empeoramiento o aparición de los síntomas de manera más temprana por la noche o incluso por la tarde) o presentar "tolerancia" (necesidad de más dosis de fármaco para controlar la sintomatología) y que su perfil de efectos adversos puede complicar el seguimiento de la pauta establecida.

**BIBLIOGRAFÍA** Disponible, junto con más información, en el Informe de Evaluación en <http://www.aragon.es/>

[DepartamentosOrganismosPublicos/Organismos/ServicioAragonesSalud/ AreasTematicas/InformacionProfesional/](http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Organismos/ServicioAragonesSalud/AreasTematicas/InformacionProfesional/)

**Comité de Redacción:** Cristina Alonso, Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M<sup>a</sup> José Buisán, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantza-zu García, Florencio García, Julián Gómez, Miguel Guiu, Carmen Labarta, M<sup>a</sup> Jesús Lallana, M<sup>a</sup> Belén Pina, Nadeia Sainz, Francisco Javier Tortosa

Edita: Servicio Aragonés de Salud. Dirección de Coordinación Asistencial.  
D.L. TE-52-2000 - ISSN: 1578-6927



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: [informedicamento@aragon.es](mailto:informedicamento@aragon.es).

- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el PNT de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, País Vasco, Aragón y Navarra.

- La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

- Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

- Los miembros del Comité han realizado una declaración individual de conflictos de interés

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales