

**COMITÉ DE EVALUACIÓN  
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN****INFORME DE EVALUACIÓN**

<b>Principio activo</b>	<b>ROTIGOTINA EN SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS</b>
<b>Nombre comercial y presentaciones</b>	<b>▲ NEUPRO® (Schwarz Pharma Ltd)</b> 1mg 28 parches transdérmicos (65,74€) 2mg 28 parches transdérmicos (65,74€) 3mg 28 parches transdérmicos (85,45€)
<b>Grupo terapéutico</b>	<b>N04BC (Agonistas dopaminérgicos)</b>
<b>Condiciones de dispensación</b>	<b>Con receta médica</b>
<b>Condiciones de conservación</b>	<b>Conservar en nevera (2-8°C)</b>
<b>Procedimiento de autorización</b>	<b>Centralizado</b>
<b>Fecha de autorización</b>	<b>Diciembre 2008</b>
<b>Fecha de comercialización</b>	<b>Noviembre 2010</b>
<b>Fecha de evaluación</b>	<b>Mayo 2011</b>

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS<sup>1</sup>**

Rotigotina estaba indicada 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.

En este informe 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.

**FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>****Absorción**

Rotigotina se libera de forma continua desde el parche transdérmico y se absorbe a través de la piel. Las concentraciones en equilibrio se alcanzan después de uno o dos días de aplicación del parche y se mantienen en un nivel estable con la aplicación diaria de un parche que se mantenga puesto durante 24 horas.

Aproximadamente el 45% del principio activo contenido en el parche se libera en la piel en un periodo de 24 horas. La biodisponibilidad absoluta después de la aplicación transdérmica es de, aproximadamente, el 37%.

La rotación del lugar de aplicación del parche puede provocar diferencias diarias en las concentraciones plasmáticas. Las diferencias de la biodisponibilidad de rotigotina variaron

del 2% (parte superior del brazo frente a costado) al 46% (hombro frente a muslo). No obstante, no hay indicios de un impacto relevante en la evolución clínica.

## Metabolismo

Rotigotina se metaboliza mediante N-desalquilación y también mediante conjugación directa y secundaria. Los resultados obtenidos *in vitro* indican que hay varias isoformas de las enzimas CYP capaces de catalizar la N-desalquilación de rotigotina.

## Eliminación

Aproximadamente un 71% de la dosis de rotigotina se excreta por la orina y en torno al 23%, se excreta por las heces. El aclaramiento de rotigotina después de la administración transdérmica es de 10 l/min y su semivida eliminación es de 5 a 7 horas.

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

El parche se debe aplicar una vez al día aproximadamente a la misma hora todos los días. Debe dejarse sobre la piel durante 24 horas y después de ese tiempo, sustituirlo por otro nuevo que debe colocarse en un lugar de aplicación diferente.

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

No se debe aplicar calor externo en la zona del parche (por ejemplo, luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor, como la sauna o un baño caliente).

Se recomienda rotar el lugar de aplicación diariamente (p.ej., cambiar del lado derecho al lado izquierdo y de la parte superior del cuerpo a la inferior). El parche debe aplicarse sobre piel limpia, seca, intacta y sana en el abdomen, muslo, cadera, costado, hombro o en la parte superior del brazo.

Se debe evitar aplicar el parche en el mismo sitio antes de que hayan pasado 14 días desde la última aplicación en dicha zona.

## Posología

La administración 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 necesidad de continuar con el tratamiento se debe reconsiderar cada 6 meses.

## Interrupción del tratamiento

El tratamiento con rotigotina debe retirarse gradualmente. La dosis diaria debe reducirse en 1 mg/24 h, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa. Siguiendo estas indicaciones, no se ha observado que se produzca efecto rebote (empeoramiento de los síntomas con una intensidad mayor a la inicial).

## EFICACIA CLÍNICA

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

La escala IRLS consiste en un cuestionario de 10 preguntas subjetivas para el paciente donde la puntuación global puede ir de 0 a 40: valores de 1 a 10 de la IRLS se consideran un SPI medio, de 11 a 20 moderado, de 21 a 30 severo y de 31 a 40 muy severo. La CGI-Item 1 es una escala numérica que va del 0 (no evaluado) al 7 donde el paciente expresa qué impresión de mejoría tiene con el tratamiento: 1 indica "mucho mejor" y el 7 "mucho peor". 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 con una puntuación de al menos 15 en la escala IRLS (puntuación media 28,1) 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 fases del ensayo fueron 3 semanas de titulación de dosis, 6 meses de mantenimiento, 1 semana de disminución de dosis y un seguimiento de 4 semanas más para obtener datos de seguridad.

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. Los datos de eficacia se analizaron por intención de tratar en 112 pacientes tratados con rotigotina 1mg, 109 pacientes con rotigotina 2mg, 112 pacientes con rotigotina 3mg y en 114 pacientes tratados con placebo.

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. Los pacientes además debían tener un valor basal de al menos 4 en la escala CGI-Item 1.(puntuación media 4,7)

Las fases del ensayo fueron 4 semanas de titulación de dosis, 6 meses de mantenimiento, 1 semana de disminución de dosis y un seguimiento de 4 semanas más para obtener datos de seguridad.

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. Los datos de eficacia se analizaron por Intención de tratar en 98 pacientes tratados con Rotigotina 0,5 mg, 99 pacientes tratados con rotigotina 1mg, 95 pacientes con rotigotina 2mg, 103 pacientes con rotigotina 3mg y en 99 pacientes tratados con placebo.

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%:-0,72 a 0,02) p=0,0603; rotigotina 1mg: -0,32 (IC95%:-0,69 a 0,05) p=0,0857; rotigotina 2mg: -0,65 (IC95%:-1,02 a -0,28) p=0,0007; rotigotina 3mg:-0,90 (IC95%:-1,27 a -0,54) p<0,0001.

Rotigotina a dosis de 2 y 3 mg ha demostrado 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.

En tres ensayos abiertos SP710, SP791 y SP793 extensión de los ensayos SP709 (de búsqueda de dosis), SP790 y SP792 (los ensayos pivotaes), se buscaban datos de eficacia a largo plazo con un seguimiento de 3 años en el primero y un año en los otros dos ensayos. La reducción de los síntomas se mantuvo, aunque hay que tener en cuenta que la eficacia no era la variable principal<sup>5</sup>.

Se ha publicado un estudio de soporte<sup>4</sup>, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, con el objetivo de demostrar la eficacia de rotigotina en pacientes con SPI idiopático de moderado a severo y movimiento periódico de las extremidades durante el sueño mediante el estudio de los parámetros polisomnográficos. La duración de la fase de mantenimiento fue de 4 semanas. A 46 pacientes se les aplicaron parches de rotigotina a dosis óptima (dosis de 1mg/d a 3mg/d como máximo) y a 21 se les aplicó placebo. La variable principal de eficacia fue la reducción del índice de movimiento periódico de las extremidades (*periodic limb movement index*, PLMI=PLMs/tiempo total en la cama medido por polisomnografía) al final de la fase de mantenimiento comparado con el nivel basal.

Resultados: PLM/h en la cama disminuyó más en el grupo de rotigotina (50,9/h a 8,1/h) que en el grupo placebo (37,4/h a 27,1/h el ratio ajustado fue de 4,25. IC95% (2,48 a 7,28) p<0,0001.

## SEGURIDAD <sup>1-3,6</sup>

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.

## **Reacciones adversas<sup>1</sup>**

Al inicio del tratamiento pueden presentarse reacciones adversas dopaminérgicas como náuseas y vómitos, que suelen ser de intensidad leve o moderada incluso si continúa el tratamiento.

Las reacciones adversas (RA) descritas en más del 10% de los pacientes tratados con rotigotina son: náuseas, reacciones en el lugar de aplicación, problemas de astenia y cefalea.

En los ensayos en los que se rotó el lugar de aplicación, tal como se indica en las instrucciones incluidas en la ficha técnica y en el prospecto del envase, el 34,2% de los 748 pacientes que usaron rotigotina presentó reacciones en el lugar de aplicación. La mayoría de las cuales fueron leves o moderadas y limitadas a las zonas de aplicación. Las reacciones en el lugar de aplicación produjeron la interrupción del tratamiento en el 7,2% de los pacientes.

Las reacciones adversas notificadas en todos los estudios son:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) cefalea, náuseas, reacciones en el lugar de aplicación (incluyendo eritema, prurito, irritación, erupción, dermatitis, vesículas, dolor, eczema, inflamación, hinchazón, decoloración, pápulas, excoriaciones, urticaria, hipersensibilidad), problemas de astenia (incluyendo fatiga, astenia y malestar).

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ) Hipersensibilidad, ataques de sueño/episodios de sueño repentino, trastornos del deseo sexual (incluyendo hipersexualidad, aumento de la libido),

insomnio, sueños anormales, somnolencia, hipertensión, vómitos, dispepsia, prurito, irritabilidad.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ) Trastornos compulsivos (ludopatía, actos compulsivos como jugueteo), hipotensión ortostática.

### **Contraindicaciones<sup>1</sup>**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes que vayan a someterse a estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión (ver precauciones especiales uso).

### **Precauciones especiales de uso<sup>1</sup>**

#### Imagen por resonancia magnética (RM) y cardioversión.

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

#### Hipotensión ortostática

Los agonistas de la dopamina alteran la regulación sistémica de la presión arterial, por lo que pueden provocar hipotensión postural u ortostática. Estos episodios también han aparecido durante el tratamiento con rotigotina, si bien con una incidencia similar a la de los pacientes tratados con placebo.

Asimismo, se han descrito síncope asociados a rotigotina, aunque también con una tasa similar a la de los pacientes tratados con placebo.

Se recomienda monitorizar la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión ortostática relacionado con el tratamiento dopaminérgico.

#### Inicio repentino del sueño y somnolencia

El tratamiento con rotigotina se ha asociado a somnolencia y episodios de inicio repentino del sueño. El inicio repentino del sueño puede aparecer durante las actividades cotidianas, a veces sin signos previos de aviso. El médico responsable debería evaluar continuamente la aparición de somnolencia o adormecimiento, ya que los pacientes no reconocen su presencia hasta que se les interroga directamente. En caso de que se produzca, debe considerarse la posibilidad de disminuir la dosis o de suspender el tratamiento.

#### Trastornos compulsivos

En los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo rotigotina, se han notificado casos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad.

#### Síndrome neuroléptico maligno

Tras la retirada brusca del tratamiento dopaminérgico se han descrito síntomas indicativos de síndrome neuroléptico maligno. Por lo tanto, se recomienda interrumpir gradualmente el tratamiento.

#### Alucinaciones

Los pacientes deben ser informados al respecto.

### Complicaciones fibróticas

En algunos pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos derivados de la ergotamina se han descrito casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe el tratamiento, no siempre se produce la desaparición completa. Aunque parece que estas reacciones adversas están relacionadas con la estructura ergolínic de estos compuestos, se desconoce si otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina, como la rotigotina, también pueden producirlos.

### Neurolépticos

No se debe administrar neurolépticos como antieméticos a pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos (ver interacciones).

### Monitorización oftalmológica

Se recomienda realizar una monitorización oftalmológica a intervalos periódicos, especialmente si aparecen problemas de visión.

### Empeoramiento paradójico (augmentation)

Puede producirse un empeoramiento paradójico. Esto está 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. Basándose en 2 ensayos de seguimiento en fase abierta de 1 año de duración, los síntomas que reflejan un empeoramiento paradójico clínicamente relevante y no relevante pueden alcanzar el 9,4%. Sin embargo, en base a dos ensayos doble ciego, controlados con placebo de 6 meses de duración, se observó que el 1,5% de los pacientes tratados con rotigotina presentaron un empeoramiento paradójico clínicamente relevante frente al 0,5% de los pacientes tratados con placebo. En dos ensayos de seguimiento en fase abierta durante los siguientes 12 meses, el índice de empeoramiento paradójico clínicamente relevante fue de un 2,9%. Ninguno de estos pacientes abandonó el tratamiento debido al empeoramiento paradójico. El análisis de un ensayo de tratamiento en fase abierta de 5 años de duración, mostró que el empeoramiento paradójico ocurría en el 11,9% de los pacientes tratados con dosis autorizadas para Síndrome de Piernas Inquietas (1-3 mg/24h), siendo clínicamente significativo en el 5,1%. La mayoría de los episodios de empeoramiento paradójico ocurrieron en el primer y segundo año de tratamiento.

### Aplicación de calor

No se debe aplicar calor externo en la zona del parche (por ejemplo, luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor, como la sauna o un baño caliente).

### Reacciones en el lugar de aplicación

Pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de aplicación y normalmente son leves o moderadas. Se recomienda rotar el lugar de aplicación diariamente. Se debe evitar aplicar el parche en el mismo sitio antes de que hayan pasado 14 días desde la última aplicación en dicha zona. Se debe realizar un estudio del balance riesgo-beneficio de la administración de rotigotina al paciente en los siguientes casos: si aparecen reacciones en el lugar de aplicación que duren más de varios días o que sean persistentes; si aumenta la intensidad de las reacciones o si la reacción cutánea se

extiende fuera del lugar de aplicación. Si se produce un exantema cutáneo o irritación debido al parche transdérmico, se debe evitar la exposición a la luz solar directa hasta que desaparezca completamente. La exposición podría provocar cambios en la coloración cutánea.

Se debe interrumpir el tratamiento con rotigotina si se observa una reacción cutánea generalizada asociada al uso de este medicamento (p. ej., exantema alérgico de tipo eritematoso, macular o papular o prurito).

### Hipersensibilidad a sulfito

Rotigotina contiene metabisulfito de sodio, un sulfito que puede producir reacciones alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos y, en algunas personas susceptibles, episodios asmáticos que pueden poner en peligro la vida o no ser tan graves.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas<sup>1</sup>

La influencia de rotigotina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

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 (p. ej., manejo de máquinas) en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás, hasta que tales episodios de sueño recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido.

### Utilización en grupos especiales<sup>1</sup>

**Embarazo:** Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar rotigotina durante el embarazo.

**Lactancia:** Debido a la ausencia de datos en el ser humano, se debe interrumpir la lactancia. Como rotigotina disminuye la secreción de prolactina en el ser humano, se espera que se produzca una inhibición de la lactancia.

**Población pediátrica:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rotigotina en la población pediátrica. No hay datos disponibles.

**Insuficiencia hepática:** No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Se aconseja precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que puede disminuir el aclaramiento de rotigotina. No se ha estudiado el uso de rotigotina en este grupo de pacientes. Se debe disminuir la dosis de rotigotina en el caso de que se produzca un empeoramiento de la insuficiencia hepática del paciente.

**Insuficiencia renal:** No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o grave, incluso en aquellos que requieren diálisis. Un empeoramiento agudo de la función renal del paciente puede producir la acumulación inesperada de las concentraciones de rotigotina.

### **Interacciones<sup>1</sup>**

Como rotigotina es un agonista dopaminérgico, se supone que los antagonistas dopaminérgicos como los neurolepticos (p. ej., las fenotiazinas, butirofenonas o tioxantenos) o metoclopramida disminuyen la eficacia de rotigotina, por lo que debería evitarse su administración conjunta. Debido a los posibles efectos aditivos, se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante de rotigotina junto con sedantes u otros



depresores del SNC (sistema nervioso central) (p. ej., benzodiazepinas, antipsicóticos o antidepresivos) o junto con alcohol.

No se ha observado interacción ni con L-dopa ni carbidopa ni con omeprazol (inhibidor del CYP2C19) .

La administración concomitante de domperidona con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina.

La administración concomitante de rotigotina (3 mg/24 h) con anticonceptivos orales, no afectó ni a la farmacodinamia ni a la farmacocinética de los anticonceptivos orales (0,03 mg etinilestradiol, 0,15 mg levonorgestrel).

No se han estudiado las interacciones con otras formas hormonales anticonceptivas.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármaco comparador:** fármacos con la indicación de SPI aprobada: ropinirol y pramipexol. Fármacos con la indicación basada en evidencias científicas no hay (no hay estudios comparativos) todos son frente a placebo.

### No hay estudios comparativos

Las medidas no farmacológicas son consideradas el tratamiento de elección del SPI (suplementos de hierro en caso de deficiencia, evitar la cafeína, técnicas de relajación, etc) pero éstas no han sido comparadas mediante ensayos clínicos con los fármacos (agonistas dopaminérgicos) que se utilizan en el manejo de esta entidad clínica<sup>7</sup>.

En todo caso, el impacto de éstos agonistas dopaminérgicos comparados con placebo o sobre los resultados de la escala de evaluación del SPI (IRLS) es modesto (IRLS es una escala de valoración con 10 preguntas subjetivas que contesta el paciente).

En la actualidad no se dispone de estudios aleatorizados controlados a largo plazo donde se analicen los fenómenos de progresión y tolerancia del SPI debidas al uso de rotigotina.

En dos ensayos<sup>2-3</sup> a corto plazo (6 meses), rotigotina se ha mostrado significativamente más eficaz que placebo a dosis de 2 y 3mg, en las variables (variación en la escala IRLS y proporción de pacientes respondedores según CGI-Item 1). La dosis de 1mg solo lo ha demostrado en uno de los ensayos<sup>2</sup>

Es importante considerar que estas variables son valoraciones subjetivas del paciente y que el grupo placebo también mejoró la puntuación en ambas.

### Seguridad

A los efectos adversos típicos de los agonistas dopaminérgicos hay que añadir los problemas en el lugar de aplicación (que se dan en un porcentaje muy superior a placebo: 34% vs 4%) y que, incluso, llevan a que algún paciente abandone el tratamiento<sup>6</sup>

### Pauta

Administración en parches una vez al día.

La administración en parches añade a los efectos indeseables propios de los agonistas dopaminérgicos las reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, 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.

## Coste del tratamiento

Superior

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste mensual 28 días (€)
<b>Rotigotina</b>	NEUPRO®			
	1mg 28 parches transdérmicos	65,74	1 parche/24h	70,43
	2mg 28 parches transdérmicos	65,74		70,43
3mg 28 parches transdérmicos	85,45	91,55		
<b>Pramipexol</b>	Pramipexol EFG 0,18 mg 100 comprimidos	26,73	0,18 a 0,54 mg/día (dosis en mg base)	7,48 a 22,45
<b>Ropinirol</b>	Ropinirol EFG 2 mg 84 comp. recub.	30,05	2 mg/día	10,01

## 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.

## CONCLUSIONES

- 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 trasdérmica puede ser propicia para algunos pacientes.

**Frase resumen:**

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

*CALIFICACIÓN: No valorable: Información insuficiente.*

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.*

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna, Hospital Clínico Lozano Blesa. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Florencio García, Director del Área de Continuidad Asistencial, SALUD. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna, Hospital Miguel Servet. Miguel Guiu, Médico EAP, Sector Alcañiz. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M<sup>a</sup> Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sainz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. Francisco Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca.

**Bibliografía:**

1. Ficha técnica Schwarz Pharma Ltd.2010
2. Trenkwalder C, Benes H, Poewe W, Oertel WH, Garcia-Borreguero D, de Weerd AW, Ferini-Strambi L, Montagna P, Odin P, Stiasny-Kolster K, Högl B, Chaudhuri KR, Partinen M, Schollmayer E, Kohlen R; SP790 Study Group. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008 Jul;7(7):595-604.
3. Hening WA, Allen RP, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Becker P, Bogan R, Fry JM, Kudrow DB, Lesh KW, Fichtner A, Schollmayer E; SP792 Study Group. Rotigotine improves restless legs syndrome: a 6-month randomized, double-blind placebo-controlled trial in the United States. *Mov Disord.* 2010 Aug 15;25(11):1675-83.
4. Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, Högl B, Poewe W, Montagna P, Ferini-Strambi L, Sixel-Döring F, Trenkwalder C, Partinen M, Saletu B, Polo O, Fichtner A, Schollmayer E, Kohlen R, Cassel W, Penzel T, Stiasny-Kolster K. Rotigotine transdermal patch in moderate to severe idiopathic restless legs syndrome: a randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med.* 2010 Oct;11(9):848-56.
5. AusPAR Neupro Rotigotine. UCB Australia Pty Ltd PM-2009-01999-3-1. Final 27 January 2011
6. CHMP Assessment Report. Rotigotina INM: rotigotine. London (UK): European Medicines Agency; 2008 Aug. Procedure No. EMEA/H/C/626/II/0019. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
7. Grupo Fisterra. Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) (15/05/2009) [Consultado en [www.fisterra.com/fisterra/](http://www.fisterra.com/fisterra/) el 08/07/2011]
8. Anónimo. Dopamine agonist for Restless Legs Síndrome. London New Drugs Group APC/DTC Briefing Document. October 2004.