



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

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

INDICACIONES APROBADAS¹

Nueva indicación: tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) idiopático de moderado a grave en adultos.

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.

CONTRAINDICACIONES¹

Pacientes que vayan a someterse a estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión (el parche contiene aluminio y puede provocar quemaduras en la piel).

MECANISMO DE ACCIÓN¹

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.

FARMACOCINÉTICA¹

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 h.

Aproximadamente el 45% del principio activo contenido en el parche se libera en la piel en un periodo de 24 h. 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 cerca del 23% se excreta por las heces. El aclaramiento de rotigotina después de la administración transdérmica es de 10 l/min y su semivida de eliminación es de 5 a 7 h.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Dosis recomendada. 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.

Recomendaciones para la administración transdérmica

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

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

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).

Olvido ocasional o desprendimiento del parche

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.

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 CLÍNICA²⁻⁵

Se han realizado tres ensayos clínicos fase III para valorar la eficacia de rotigotina en SPI: de ellos, dos son ensayos pivotales^{2,3} y otro es un estudio de soporte⁴.

Las variables principales de los ensayos pivotales fueron la variación promedio respecto al valor basal de la Escala Internacional del Síndrome de Piernas Inquietas (IRLS) y en la escala de Impresión Clínica Global-Item 1 (CGI-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 grave y de 31 a 40 muy grave. 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 o 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 y si, en el caso de que hubieran tomado otro tipo de medicación, ésta fue efectiva o no.

En uno de los ensayos² pivotales (**SP790**) aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de tres dosis fijas de rotigotina, controlado con placebo, cuyo objetivo era demostrar la eficacia de la rotigotina en el SPI idiopático, se aleatorizaron 458 pacientes con diagnóstico de SPI idiopático de moderado a grave con una puntuación de al menos 15 en la escala IRLS (puntuación media 28,1) a recibir rotigotina transdérmica 1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h o placebo. Los pacientes además debían tener un valor basal de al menos 4 en 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 variaciones respecto al valor basal en la escala IRLS entre rotigotina y placebo fueron: rotigotina 1 mg: -5,1 (IC95%: -7,6 a -2,7); rotigotina 2 mg: -7,5 (IC95%: -10,0 a -5,1); rotigotina 3 mg: -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 1 mg: -0,76 (IC95%: -1,13 a -0,38); rotigotina 2 mg: -1,07 (IC95%: -1,44 a -0,69); rotigotina 3 mg: -1,21 (IC95%: -1,58 a -0,83); con una $p < 0,0001$ para la diferencia de cada dosis respecto a placebo.

En el estudio³ pivotal (**SP792**) aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de cuatro dosis fijas de rotigotina controlado con placebo, cuyo objetivo era demostrar la eficacia y seguridad de cuatro dosis distintas de rotigotina en forma de parches en el SPI idiopático moderado a grave.

Se aleatorizaron 505 pacientes con diagnóstico de SPI idiopático de moderado a grave (puntuación de al menos 15 en la escala del IRLS (puntuación media 23,5) a recibir rotigotina transdérmica 0,5 mg/24 h, 1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h 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 variaciones respecto al valor basal en la escala IRLS entre rotigotina y placebo fueron: rotigotina 0,5 mg: -2,2 (IC95%: -4,5 a 0,2; $p=0,0682$); rotigotina 1 mg: -3,3 (IC95%: -4,6 a 0,0; $p=0,0535$); rotigotina 2 mg: -4,5 (IC95%: -6,9 a -2,2; $p=0,0002$); rotigotina 3 mg: -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 0,5 mg: -0,35 (IC95%: -0,7 a 0,0; $p=0,0603$); rotigotina 1 mg: -0,32 (IC95%: -0,7 a 0,1; $p=0,0857$); rotigotina 2 mg: -0,65 (IC95%: -1,0 a -0,3; $p=0,0007$); rotigotina 3 mg: -0,90 (IC95%: -1,3 a -0,5; $p < 0,0001$).

Rotigotina a dosis de 2 y 3 mg ha demostrado ser más eficaz que placebo pero con las dosis de 0,5 y 1 mg los resultados no son tan consistentes.

Cabe destacar que en ambos ensayos pivotaes el placebo consigue resultados por encima del valor considerado como clínicamente relevante (reducción de 5 puntos o más en la escala IRLS y 0,75 puntos en la escala CGI-Item 1) para las dos variables principales: en el estudio SP790 la reducción del placebo respecto al valor basal fue -8,6 en la escala IRLS y -1,34 en la CGI-Item 1; en el estudio SP792 la reducción del placebo respecto al valor basal fue -9,0 en la escala IRLS y -1,4 en la CGI-Item 1.

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**, extensiones de los ensayos SP709 (de búsqueda de dosis), SP790 y SP792 (ensayos pivotaes), respectivamente, se buscaban datos de eficacia a largo plazo con un seguimiento de 3 años en el primer ensayo y un año en los otros dos. La reducción de los síntomas se mantuvo aunque hay que tener en cuenta que la eficacia no era la variable principal⁴.

Se ha publicado un estudio de soporte⁵, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, con el objetivo de demostrar la eficacia de rotigotina en pacientes con SPI idiopático de moderado a grave 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 1 mg/24 h a 3 mg/24 h 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), siendo el ratio ajustado de 4,25 (IC95%: 2,48 a 7,28; $p < 0,0001$).

SEGURIDAD^{1-3,6}

El análisis de seguridad del informe de la EMA⁶ incluye un total de 1.432 pacientes con SPI (1.309 tratados con rotigotina):

- *Efectos adversos en los ensayos pivotaes*: 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 20/1.309 (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 con los datos disponibles 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 adversas¹

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 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 (>10%)*: cefalea, náuseas, reacciones en el lugar de aplicación (incluyendo eritema, prurito, irritación, erupción, dermatitis, vesículas, dolor, eccema, inflamación, hinchazón, decoloración, pápulas, excoriaciones, urticaria, hipersensibilidad), problemas de astenia (incluyendo fatiga, astenia y malestar).
- *Frecuentes (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 (0,1-1,0%)*: trastornos compulsivos (ludopatía, actos compulsivos como jugueteo), hipotensión ortostática.

Precauciones de uso¹

- **Imagen por resonancia magnética y cardioversión**: la capa de acondicionamiento del parche 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 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 cardiaca. 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 dos 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 SPI (1-3 mg/24 h), 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 que 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:** el parche 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.

Utilización en situaciones especiales¹

- **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.

Interacciones¹

- 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.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas¹

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.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: fármacos con la indicación de SPI aprobada: ropinirol y pramipexol.

Eficacia.

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 clínica⁷.

En todo caso, el impacto de estos 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 debidos al uso de rotigotina.

En dos ensayos²⁻³ a corto plazo (6 meses), rotigotina se ha mostrado significativamente más eficaz que placebo a dosis de 2 y 3 mg en la puntuación de las escalas IRLS y CGI-Item 1. La dosis de 1 mg sólo ha demostrado ser eficaz en uno de los ensayos²

Es importante considerar que el grupo placebo también mejoró la puntuación en ambas, superando el valor preestablecido como clínicamente relevante.

Seguridad.

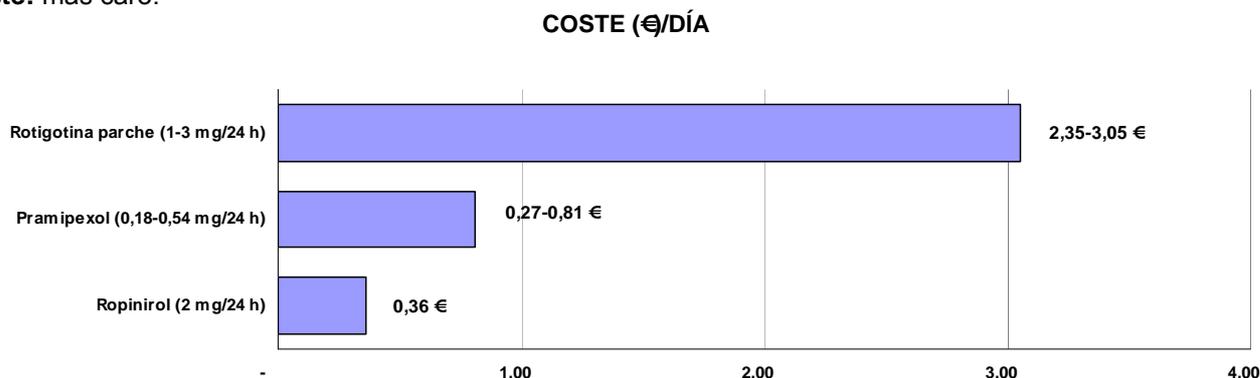
A los efectos adversos típicos de los agonistas dopaminérgicos hay que añadir los problemas en el lugar de aplicación (que se dan en un porcentaje muy superior a placebo: 34% vs 4%) y que, incluso, llevan a que algún paciente abandone el tratamiento⁶.

Pauta.

Administración en parche transdérmico 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: más caro.



NOTA: costes calculados con Precio Menor Orientativo.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El SPI se caracteriza por una serie de síntomas, 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 del metabolismo del

hierro. Además, podría ser hereditario. No hay unanimidad sobre si realmente el SPI es una entidad clínica, e incluso se la ha citado como una enfermedad creada por la industria farmacéutica⁸.

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 determine 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 vida⁷. En el caso de que sea necesaria terapia farmacológica, los agonistas dopaminérgicos son tradicionalmente considerados medicamentos de primera línea a utilizar en el SPI⁹. Pramipexol y ropinirol también tienen la indicación aprobada. No existen ensayos comparativos entre los fármacos indicados para el SPI.

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. Recientemente, los parches transdérmicos de rotigotina de 1, 2 y 3 mg se han autorizado para el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave en adultos.

Rotigotina en parches transdérmicos de 2 y 3 mg ha demostrado ser más eficaz que placebo en la puntuación de la escala Internacional del Síndrome de Piernas Inquietas y de la escala Impresión Clínica Global-Item 1 en dos estudios de 6 meses de duración. Con la dosis de 1 mg los resultados no son tan consistentes. Hay que tener en cuenta que, en la mayoría de los estudios, las variables de eficacia utilizadas son valoraciones subjetivas del paciente y que los pacientes del grupo placebo también mejoraron, incluso superando el valor preestablecido como clínicamente relevante.

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 un 40% según donde se aplique el parche. Sin embargo, la vía transdérmica puede ser adecuada para algunos pacientes. Los parches transdérmicos de rotigotina deben conservarse en nevera.

FRASE RESUMEN: “Su elevado coste no evita las reacciones locales”

CALIFICACIÓN: “NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE”

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

No supone
un avance
terapéutico

**NO VALORABLE:
INFORMACIÓN
INSUFICIENTE**

La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Neupro® parche transdérmico. Schwarz Pharma Ltd. 2010. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71576&formato=pdf&formatario=FICHAS> (consultado en mayo de 2011).
2. Trenkwalder C, Benes H, Poewe W, Oertel WH, García-Borreguero D, de Weerd AW, et al; 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, et al; 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. AusPAR Neupro Rotigotine. UCB Australia Pty Ltd PM-2009-01999-3-1. Final 27 January 2011
5. Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, Högl B, Poewe W, Montagna P, et al. 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.
6. CHMP Assesment Report. Rotigotina INM: rotigotine. London (UK): European Medicines Agency; 2008 Aug. Procedure No. EMEA/H/C/626/II/0019. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu>.
7. Grupo Fisterra. Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) (15/05/2009) Disponible en URL: www.fisterra.com/fisterra/ (consultado en julio 2011).
8. Woloshin S, Schwartz LM. Giving Legs to Restless Legs: A Case Study of How the Media Helps Make People Sick. *PLoS Medicine.* 2006; 3(4):e170.
9. Anónimo. Dopamine agonist for Restless Legs Syndrome. London New Drugs Group APC/DTC Briefing Document. October 2004.

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, Euskadi y Navarra.

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.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- María Torrecilla Sesma. Farmacéutica; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (endpoint) | Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza) | Calidad del estudio (escala Jadad) (*) |
|---|--|---|--|--|---|--|
| <p>Ref. 2 SP790 Study</p> <p>Trenkwalder C et al. <i>Lancet Neurol.</i> 2008 Jul;7(7):595-604.</p> <p>Financiado por Schwarz Biosciences GmbH, UCB Group.</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de rotigotina frente a placebo.</p> <p>Objetivo: demostrar la eficacia de tres dosis distintas de rotigotina en parches en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas (SPI) idiopático.</p> <p>Duración: 6 meses.</p> | <p>N= 458 aleatorizados 11 sin valoración posterior IRLS/ CGI-Item 1</p> <p>N= 447 por ITT: - Rotigotina 1mg: N=112 - Rotigotina 2mg: N=109 - Rotigotina 3mg: N=112 - Placebo: N=114</p> <p>Criterios de inclusión: 18-75 años, IMC 18-35 kg/m², diagnóstico de SPI idiopático basado en los cuatro criterios esenciales de la escala del IRLSSG, una puntuación ≥15 en la escala IRLS (síntomas moderados o graves) y una puntuación ≥4 en la escala CGI-Item 1 (enfermedad "moderada")</p> <p>Criterios de exclusión: SPI secundario a otras causas o fármacos, historia de trastornos del sueño por otras razones, enfermedades concomitantes como polineuropatía, acatisia, varices, claudicación, fasciculación muscular, dolor piernas, radiculopatía; otras enfermedades del sistema nervioso central como Parkinson, demencia, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistema, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, alzheimer; episodios psicóticos previos; hipersensibilidad de la piel; infarto miocardio en los 12 meses previos; disfunción cardíaca, renal o hepática clínicamente relevante; enfermedad vascular arterial periférica; intervalo de QTc ≥ 500 ms; o cualquier otra condición que pueda comprometer la capacidad del sujeto para participar en el ensayo; embarazo, lactancia o ausencia de método anticonceptivo eficaz. Fármacos no permitidos: neurolépticos, hipnóticos, antidepresivos, ansiolíticos, benzodiacepinas, anticonvulsivantes, L-dopa, agonistas dopaminérgicos,</p> | <p>-Rotigotina parches 1mg/24h -Rotigotina parches 2mg/24h -Rotigotina parches 3mg/24h -Placebo</p> | <p>Variable principal: - variación desde la situación basal hasta el fin de la fase de mantenimiento (6meses) en la escala IRLS y en la escala CGI-Item 1.</p> | <p>Variable principal:</p> <p>Escala IRLS Rotigotina 1mg: -13,7±0,9 Rotigotina 2mg: -16,2±0,9 Rotigotina 3mg: -16,8±0,9 Placebo: -8,6±0,9</p> <p>Diferencia entre Rotigotina vs placebo:</p> <p>Rotigotina 1 mg: -5,1 (IC95%:-7,6 a -2,7) Rotigotina 2 mg: -7,5 (IC95%: -10,0 a -5,1) Rotigotina 3 mg: -8,2 (IC95%: -10,6 a -5,7) p<0,0001 respecto a placebo en todos los casos</p> <p>Escala CGI-Item 1 Rotigotina 1mg: -2,1±0,1 Rotigotina 2mg: -2,4±0,1 Rotigotina 3mg: -2,6±0,1 placebo: -1,3±0,1</p> <p>Diferencia entre Rotigotina vs placebo:</p> <p>Rotigotina 1 mg: -0,76 (IC95%: -1,13 a -0,38) Rotigotina 2mg: -1,07 (IC95%: -1,44 a -0,69) Rotigotina 3mg: -1,21 (IC95%: -1,58 a -0,83) p<0,0001 respecto a placebo en todos los casos</p> | <p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: 1 Enmascaramiento:1</p> <p>Total: 5 puntos</p> |

| | | | | | | |
|---|--|---|---|---|--|---|
| | | opioides, IMAO, inhibidores de las catecolaminas, antihistamínicos sedantes, antagonistas de la dopamina antieméticos (metoclopramida, prometazina) fármacos psicoestimulantes (anfetaminas...) | | Seguridad: Registro de efectos adversos. Abandonos. | Efectos adversos Totales 78 % vs 55 % placebo EA graves 7 % vs 4% placebo Relacionados con el fármaco 68,3 % vs 32 % placebo % abandonos por efectos adversos 16% vs 7% placebo % abandonos totales 32% RAM cutáneas 43% rotigotina vs 2% placebo | |
| Ref. 3 SP792 Study Hening WA, et al. Mov Disord. 2010 Aug 15; 25(11): 1675-83. Financiado por Schwarz Biosciences GMBH, UCB Group. | Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de 4 dosis fijas de rotigotina frente a placebo. Objetivo: El objetivo fue 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. Duración: 6 meses | N= 505 aleatorizados 11 sin valoración posterior IRLS/ CGI- Item 1 N= 494 por ITT: - Rotigotina 0,5 mg: N=99 - Rotigotina 1mg: N=101 - Rotigotina 2mg: N=99 - Rotigotina 3mg: N=106 - Placebo: N=100 Criterios de inclusión: 18-75 años IMC:18-35kg/m ² Diagnóstico de SPI idiopático basado en los cuatro criterios esenciales de la escala del IRLSSG* además los pacientes debían tener una puntuación ≥15 en la escala IRLSSG (síntomas moderados o graves) y una puntuación ≥4 en la escala CGI-Item 1 (impresiones clínicas globales). También tenían que tener la capacidad de saberse quitar/aplicar los parches correctamente. Criterios de exclusión: SPI secundario a otras causas o fármacos, historia de trastornos del sueño por otras razones, Enfermedades concomitantes como polineuropatía, acatisia, varices, claudicación, fasciculación muscular, dolor piernas, radiculopatía; otras enfermedades del sistema nervioso central como Parkinson, demencia, parálisis | -Rotigotina parches 0,5 mg/24h -Rotigotina parches 1mg/24h -Rotigotina parches 2mg/24h -Rotigotina parches 3mg/24h -Placebo | Variables principales: - Variación desde la situación basal hasta el fin de la fase de mantenimiento (6meses) en la escala IRLS. - Variación desde la situación basal hasta el fin de la fase de mantenimiento (6meses) en la escala CGI-Item 1. | Variables principales: Variación en la escala IRLS respecto al valor basal Rotigotina 0,5mg: -10,9±8,9 Rotigotina 1 mg: -11,1±9,3 Rotigotina 2mg: -13,4±9,2 Rotigotina 3mg: -14,3±9,4 Placebo: -9,0±7,7 Diferencia entre Rotigotina vs placebo: Rotigotina 0,5mg: -2,2 (IC95%: -4,5 a 0,2) p=0,0682 Rotigotina 1 mg: -2,3 (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 Variación en la escala CGI-I respecto al valor basal Rotigotina 0,5mg: -1,8±1,5 Rotigotina 1 mg: -1,7±1,5 Rotigotina 2mg: -2,0±1,5 Rotigotina 3mg: | Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: 1 Enmascaramiento:1 Total: 5 puntos |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|---|---|--|
| | | <p>supranuclear progresiva, atrofia multisistema, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, alzheimer; episodios psicóticos previos; hipersensibilidad de la piel; infarto miocardio en los 12 meses previos; disfunción cardíaca, renal o hepática clínicamente relevante; enfermedad vascular arterial periférica; intervalo de QTc \geq 500 ms; o cualquier otra condición que pueda comprometer la capacidad del sujeto para participar en el ensayo; embarazo, lactancia o ausencia de método anticonceptivo eficaz.</p> <p>Fármacos no permitidos: neurolépticos, hipnóticos, antidepresivos, ansiolíticos, benzodiazepinas, anticonvulsivantes, L-dopa, agonistas dopaminérgicos, opioides, IMAO, inhibidores de las catecolaminas, antihistamínicos sedantes, antagonistas de la dopamina antieméticos (metoclopramida, prometazina) fármacos psicoestimulantes (anfetaminas...)</p> | | <p>Seguridad: Registro de efectos adversos. Abandonos.</p> | <p>-2,4\pm1,5 Placebo: -1,4\pm1,2</p> <p>Diferencia entre Rotigotina vs placebo:</p> <p>Rotigotina 0,5mg: -0,35 (IC95%: -0,7 a 0,0) p=0,0603 Rotigotina 1 mg: -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</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Totales 87,8 % vs 84 % placebo</p> <p>Relacionados con el fármaco 68% vs 54% placebo</p> <p>EA graves 4,25 % vs 4% placebo EA más frecuentes (en grupos con rotigotina): 27% reacciones dermatológicas lugar aplicación vs 5% placebo, 18,1% náuseas vs 10% placebo 11,6% dolor cabeza vs 8% placebo.</p> <p>% abandonos por RAM 20,3% vs 4% placebo</p> <p>% abandonos totales 37%</p> | |
|--|--|--|--|---|---|--|

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3