



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN (NUEVA INDICACIÓN)

ROPINIROL

Tratamiento sintomático del síndrome de piernas inquietas (SPI) idiopático de moderado a grave:
NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE.

Nombre Comercial y presentaciones: ADARTREL® (GlaxoSmithkline)
0,25 mg 12 comprimidos (2,53 €); 0,50 mg 84 comprimidos (32,13 €);
2,00 mg 28 comprimidos (26,46 €)

Condiciones de dispensación: Con receta médica

Fecha de evaluación: Diciembre 2007

Fecha de nueva indicación: Julio 2006

Procedimiento de autorización: Reconocimiento mutuo

INDICACIONES APROBADAS¹

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

Existe otra especialidad farmacéutica de este mismo principio activo con la indicación aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Requip®) que no se evaluará en el presente informe.

Contraindicaciones¹

- Embarazo y lactancia.
- Insuficiencia hepática y renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) grave.
- Problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactosa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Ropinirol es un agonista dopaminérgico D2/D3 no ergolínic que estimula los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado.

FARMACOCINÉTICA¹

La biodisponibilidad de ropinirol es de aproximadamente el 50%, alcanzándose la $C_{m\acute{a}x}$ alrededor de 1,5 horas tras su administración. Los alimentos no alteran la cantidad total biodisponible pero retrasan el tiempo en alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$ (2,6 horas) y disminuyen su valor en un 25%. La biodisponibilidad de ropinirol varía ampliamente entre individuos.

Se metaboliza principalmente a través de la isoenzima CYP1A2 del citocromo P-450. Ninguno de sus metabolitos está implicado en la actividad resultante del producto. Tanto su excreción como la de sus metabolitos es fundamentalmente por vía renal. El promedio de la vida media de eliminación de ropinirol es de 6 horas.

La farmacocinética de ropinirol ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) es lineal en todo el rango terapéutico entre 0,25 y 4 mg tras la administración de una dosis única y dosis repetidas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Los comprimidos se deben ingerir por vía oral. Se recomienda ajustar individualmente la dosis, según la eficacia y tolerancia a la medicación. Ropinirol debe tomarse justo antes de acostarse; no obstante, puede tomarse hasta 3 horas antes de retirarse a descansar. Ropinirol puede tomarse con alimentos para mejorar su tolerancia gastrointestinal.

Inicio tratamiento (semana 1): se recomienda comenzar con una dosis de 0,25 mg, una vez al día, durante dos días. Si se tolera bien esta dosis, puede incrementarse hasta 0,5 mg una vez al día durante el resto de la primera semana.

Pauta de tratamiento (semana 2 en adelante): después del inicio del tratamiento, la dosis diaria debe incrementarse hasta que se alcance una respuesta terapéutica óptima. La dosis media utilizada en los estudios clínicos, en pacientes con SPI de moderado a grave, fue aproximadamente de 2 mg una vez al día. No se han investigado dosis superiores a 4 mg una vez al día en pacientes con SPI.

Ajuste de dosis:

Semana	2	3	4	5*	6*	7*
Dosis(mg)/una vez al día	1	1,5	2	2,5	3	4

* Para alcanzar una mejoría óptima en algunos pacientes.

La respuesta del paciente a ropinirol debe evaluarse tras 3 meses de tratamiento. En ese momento, debe considerarse la dosis prescrita y la necesidad de continuar el tratamiento. Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, debe reiniciarse utilizando el ajuste de dosis indicado previamente.

EFICACIA CLÍNICA²⁻¹³

Se calcula que la prevalencia del SPI entre la población adulta está alrededor del 2-15%, con mayor predominio entre las mujeres². Si la causa no es secundaria a otra patología (por ejemplo, por déficit de hierro o insuficiencia renal), la mayoría de estos pacientes pueden ser tratados, de manera satisfactoria, con medidas no farmacológicas aunque su eficacia no ha sido comparada mediante ensayos clínicos con terapias farmacológicas³.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que, en la mayoría de los casos, la valoración de la eficacia de estos tratamientos en los diferentes ensayos clínicos se basa en los resultados de escalas subjetivas que valoran la mejora de los síntomas de esta patología.

La eficacia de ropinirol se ha evaluado en siete ensayos clínicos⁴⁻¹⁰, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en, aproximadamente, 1.140 pacientes con SPI primario. Tres de estos ensayos^{5,6,9} tienen importantes deficiencias metodológicas (falta la descripción del objetivo⁶ o no hacen un análisis de los datos por intención a tratar, entre otros problemas). En todos ellos se desconoce si previamente en los sujetos del estudio se había descartado la eficacia de las medidas farmacológicas y si, en el caso de que hubieran tomado otro tipo de medicación para este problema, ésta fue efectiva o no.

Los pacientes fueron tratados, en la mayoría de ensayos, hasta un máximo de 12 semanas (solamente un ensayo el período de tratamiento con ropinirol fue de 36 semanas⁸), con dosis máximas de ropinirol de 4 mg/día. En todos ellos, la eficacia de ropinirol fue superior a placebo aunque, en la mayoría de los ensayos, el grupo placebo también mejoró resultados y en algunos casos estas diferencias estaban al límite de la significación estadística.

Los resultados de las medidas primarias de eficacia fueron la variación promedio respecto al valor basal de la escala de evaluación del SPI (IRLS), la impresión global clínica de mejoría (CGI-I), el índice de movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño mediante polisomnografía y la proporción de pacientes que recaen después de parar el tratamiento con ropinirol (previamente 24 semanas tomando ropinirol) durante 12 semanas. La escala IRLS consiste en un cuestionario^{11,12} de 10 preguntas subjetivas para el paciente donde la puntuación global puede ir de 0 a 40: valores de 1 a 10 se consideran un SPI medio, de 11 a 20 moderado, de 21 a 30 como severo y de 31 a 40 muy severo. CGI-I¹¹ es una escala numérica que va del 0 al 7 donde el paciente expresa qué impresión de mejoría tiene con el tratamiento: 1 indica "mucho mejor" y el 7 "mucho peor".

Los resultados fueron los siguientes:

Referente al cambio en la escala IRLS respecto al valor basal, en los tres ensayos principales (TREAT RLS 1⁴), (TREAT RLS US⁷) y (TREAT RLS 2¹⁰), la diferencia entre ropinirol y placebo fue, respectivamente para cada ensayo, -2,5 (IC95%: -4,6 a -0,4) p=0,0197; -3,1 (IC95%: -5,03 a -0,99) p=0,0036; -3,7 (IC95%: -5,4 a -2) p<0,001; puntos inferior ropinirol vs. placebo en la disminución de la puntuación basal (tanto ropinirol como placebo disminuyeron la puntuación inicial). En el caso de la valoración de la proporción de pacientes respondedores con la CGI-I¹⁰, se observó un 59,5% en el grupo de ropinirol comparado con un 39,6%, OR: 2,3 (IC95%: 1,4 - 3,8), p=0,001.

En el estudio⁸ en el que se valoró la proporción de pacientes que recaían después de un tratamiento con ropinirol durante 24 semanas y con una fase final de 12 semanas en la que podían recibir tratamiento con placebo o con ropinirol, se observó que el 57,8% de los pacientes de los que, en la fase final recibieron placebo, recaían vs. el 32,6% de pacientes del grupo que continuó tomando ropinirol durante el total de las 36 semanas, OR: 0,33 (IC95%: 0,13-0,81) p=0,0156. Se definió como recaída los casos en que se abandonó por falta de eficacia y en los que hubo un empeoramiento de 6 puntos en la escala IRLS respecto a la puntuación a las 24 semanas. En este ensayo cabe destacar el elevado número de pérdidas en la fase inicial de 24 semanas en la que todos los pacientes recibieron ropinirol (un 54,5% de pérdidas, de estas un 33,6% fue por falta de eficacia).

El mantenimiento de la eficacia a más largo plazo no ha sido estudiado; por este motivo, se desconoce cuánto tiempo debe durar el tratamiento y la frecuencia de tolerancia y progresión del SPI (observados con otros agonistas dopaminérgicos) con el ropinirol. Respecto a este hecho de que los agonistas dopaminérgicos pueden inducir la 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 aumentar la dosis de fármaco para controlar la sintomatología), los ensayos con ropinirol no fueron diseñados para determinar estos efectos. Por tanto, se desconoce su incidencia con este fármaco aunque se ha descrito algún caso en algún estudio⁵. Son necesarios ensayos clínicos a largo plazo para determinar correctamente la prevalencia de estos efectos en el tratamiento con ropinirol.

No hay ningún ensayo clínico comparativo con pramipexol u otro agonista dopaminérgico. Solamente existe un ensayo aleatorizado y abierto, pero sin ser ciego, con un total de 11 pacientes frente a levodopa¹³. Los resultados fueron favorables para ropinirol pero debe tenerse en cuenta que la variable principal de este estudio no es la que se utiliza habitualmente para valorar la eficacia de los tratamientos para SPI ya que solamente tiene en cuenta la pregunta 6 de la escala IRLS. Esta pregunta refiere a cuanta mejoría observa el paciente, al moverse, en su molestia en los brazos y las piernas. Como criterio de inclusión en el estudio, los pacientes habían de estar con hemodiálisis de manera crónica (posible SPI secundario). Por lo tanto, no es un estudio para valorar la eficacia comparativa entre levodopa y ropinirol en pacientes con SPI primario.

SEGURIDAD^{1,4-10}

► Reacciones adversas

En los ensayos clínicos valorados, entre el 82-91% de los pacientes en tratamiento con ropinirol presentó algún efecto adverso frente al 51-75% de los pacientes con placebo. La reacción adversa mayoritariamente observada fueron las náuseas que se produjeron en más del 30% de los pacientes. También fueron frecuentes los vómitos, la somnolencia diurna, los mareos y la fatiga. En el caso de la cefalea hubo algún estudio en que se observó con más frecuencia en el grupo placebo que en el grupo de ropinirol¹⁰.

Los abandonos por reacciones adversas oscilaron entre un 3,7 y un 12,7% del número total de pérdidas.

La mayoría de las reacciones adversas frecuentes observadas son clásicas de los agonistas dopaminérgicos y se pueden considerar de leves a moderadas. Normalmente se dieron al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis; por este motivo, debe considerarse una reducción de la dosis si los pacientes experimentan reacciones adversas importantes.

► Precauciones especiales de uso¹

- Evitar conducir o manejar máquinas peligrosas ya que puede producirse somnolencia diurna y/o episodios de sueño repentino.
- No debe utilizarse para tratar la acatisia y tasiquinesia por neurolépticos ni para el SPI secundario (causado, por ejemplo, por insuficiencia renal, anemia ferropénica o embarazo).

- En pacientes con trastornos psicóticos graves.
- En pacientes con insuficiencia hepática moderada.
- Precaución en los pacientes con enfermedad cardiovascular grave por el riesgo de hipotensión.
- Existe la posibilidad de empeoramiento del SPI por la aparición temprana de los síntomas (potenciación) y reaparición de los mismos a primera hora de la mañana (efecto rebote temprano).

► Utilización en grupos especiales¹

- *Embarazo*: no existen datos suficientes sobre la utilización de ropinirol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Contraindicado.
- *Lactancia*: ropinirol puede inhibir la lactancia, por lo que no debe utilizarse en madres lactantes. Contraindicado.
- *Niños y menores de 18 años*: no está recomendado en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.
- *Ancianos*: el aclaramiento de ropinirol está disminuido en pacientes mayores de 65 años. El aumento de la dosis debe ser gradual y ajustarse según la respuesta sintomática.
- *Insuficiencia renal y/o hepática grave*: contraindicado.

► Interacciones¹

- Al metabolizarse principalmente por el enzima CYP1A2 del citocromo p450, es necesario ajustar la dosis de ropinirol cuando se inicia o interrumpe el tratamiento con los medicamentos que inhiben este enzima, tales como ciprofloxacino, enoxacino o fluvoxamina.
- No es probable que ropinirol afecte la farmacocinética de otros fármacos a través de la vía del citocromo P-450.
- Ajustar la dosis de ropinirol al empezar o dejar de fumar o, en el caso de las mujeres, si se introduce o interrumpe la terapia hormonal sustitutiva.
- Los neurolépticos y otros antagonistas dopaminérgicos activos a nivel central, como sulpirida o metoclopramida, pueden disminuir la eficacia de ropinirol y, por tanto, debe evitarse su uso concomitante de estos fármacos.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: no hay comparador con indicación aprobada y basado en la evidencia.

Sólo se han publicado estudios frente a placebo. No existe un comparador con la indicación aprobada y basado en la evidencia científica. Tradicionalmente se han considerado los agonistas dopaminérgicos como fármacos de elección para el tratamiento del SPI pero la evidencia científica que sustenta esta recomendación es débil (ensayos con pocos pacientes, en algunos casos sin enmascarar o aleatorizar y con un efecto placebo importante). Actualmente, otro agonista dopaminérgico con esta indicación es pramipexol pero no hay estudios comparativos entre ellos.

1. 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 no han sido comparadas mediante ensayos clínicos con los fármacos que se utilizan en el manejo de esta entidad clínica.

Ropinirol tampoco se ha comparado con pramipexol ni con otros agonistas dopaminérgicos tradicionalmente usados para el SPI (aunque no tengan la indicación aprobada). El único estudio encontrado frente a levodopa presenta importantes deficiencias metodológicas, aparte de que los pocos pacientes incluidos en el ensayo estaban con hemodiálisis (SPI secundario, no idiopático). En todo caso, el impacto de estos agonistas dopaminérgicos comparados con placebo o sobre los resultados de la escala IRLS es modesto (IRLS es una escala de valoración con 10 preguntas subjetivas que contesta el paciente).

En estudios a corto plazo (máximo 36 semanas) ropinirol se ha mostrado más eficaz que placebo (en pacientes con SPI de moderado a severo) en el resultado de las principales variables para valorar la eficacia en el tratamiento del SPI (variación en la escala ISRL y proporción de pacientes respondedores según CGI-I), aunque

en algunos casos esta mejora estaba al límite de la significación estadística. Es importante considerar que estas variables son valoraciones subjetivas del paciente y que el grupo placebo también mejoró la puntuación de la IRLS.

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

2. Seguridad:

En los ensayos clínicos realizados se describe un perfil de efectos adversos de ropinirol que coincide con los efectos adversos clásicos de los agonistas dopaminérgicos. Cabe destacar la incidencia importante de náuseas y vómitos y la posibilidad de somnolencia diurna por la peligrosidad que supone según qué actividades se realicen.

3. Pauta:

Presenta una pauta de administración cómoda, una vez al día.

4. Coste:

	Dosis Diaria	Precio tratamiento 28 días (€)
Ropinirol	0,25 - 4 mg	5,90 - 52,92
Pramipexol base	0,18 - 0,54 mg	14,36 - 43,09

5. 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. No hay unanimidad sobre si realmente el SPI es una entidad clínica, incluso se la ha citado como una enfermedad creada por la industria farmacéutica¹⁴.

El tratamiento de esta entidad clínica 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.

En el caso de que sea necesaria terapia farmacológica, los agonistas dopaminérgicos son tradicionalmente considerados medicamentos de primera línea a utilizar en el SPI, aunque solamente pramipexol y ropinirol tienen la indicación aprobada y ninguno de ellos tiene estudios comparativos entre ellos. 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 aumentar la dosis de fármaco para controlar la sintomatología) y que su perfil de efectos adversos puede complicar el seguimiento de la pauta establecida.

Por todo ello, en el tratamiento del SPI idiopático se recomienda primero adoptar medidas sobre el estilo de vida y valorar la deficiencia de hierro. Solamente en los casos en los que los síntomas no remitan y que supongan una calidad de vida muy deficiente, valorar el beneficio/riesgo de utilizar estos medicamentos.

Recomendaciones de uso:

- Adoptar medidas sobre el estilo de vida y valorar la deficiencia de hierro.
- Limitar el uso de ropinirol al máximo por la falta de datos con relevancia clínica sobre su eficacia y por el desconocimiento actual sobre el SPI.
- Solamente en los casos en los que los síntomas no remitan y que supongan una calidad de vida muy deficiente, valorar el beneficio/riesgo de utilizar este fármaco.

CALIFICACIÓN: “NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE”.**POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:**

- Importante mejora terapéutica
- Modesta mejora terapéutica
- Aporta en situaciones concretas
- No supone un avance terapéutico
- 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, Euskadi y Navarra.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- 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.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. 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 Avellanad. 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.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

BIBLIOGRAFÍA

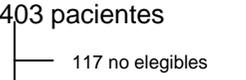
1. Ficha técnica de Adartrel® presentada por el laboratorio GlaxoSmithKline. Julio 2006.
2. Restless legs syndrome. Detection and management in primary care. NIH. National Heart, Lung and Blood Institute. National Center on Sleep Disorders Research and Office of Prevention, Education and Control. 2006. NIH Publication N°. 00-3788.
3. Dopamine agonist for Restless Legs Syndrome. London New Drugs Group APC/DTC Briefing Document. October 2004.
4. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P, et al. Ropinirole in treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:92-7.
5. Allen R, Becker PM, Bogan R, Schmidt MH, Kushida CA, Fry JM, et al. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. Sleep. 2004;27(5):907-14.
6. Adler CH, Hentz G, Hauser RA, Sethi K, Caviness JN, Marlor L, et al. Ropinirole for restless legs syndrome: a placebo-controlled crossover trial. Neurology. 2004;62:1405-7.
7. Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, Carson SW, Ritchie. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Mayo Clin Proc. 2006;81(1):17-27.
8. Montplaisir J, Karrasch J, Haan J, Volc D. Ropinirole is effective in the long-term management of restless legs syndrome: a randomized controlled trial. Mov Disord. 2006;21(10):1627-35.
9. Bliwise DL, Freeman A, Ingram CB, Rye DB, Chakravorty S, Watts RL. Randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial of ropinirole in the restless legs syndrome. Sleep Med. 2005;6(2):141-7.

10. Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K. Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2004;19(12):1414-23.
11. Abetz L, Arbuckle R, Allen RP, Garcia-Borreguero D, Hening W, Walters AS, et al. The reliability, validity and responsiveness of the international restless legs syndrome study group rating scale and subscales in a clinical-trial-setting. *Sleep Med.* 2006;7(4):340-9.
12. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the internacional restless legs syndrome study group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003;4:121-32
13. Pellicchia MT, Vitale C, Sabatini M, Longo K, Amboni M, Bonavita V, et al. Ropinirole as a treatment for restless legs syndrome in patients on chronic haemodialysis. An open randomized crossover trial versus levodopa sustained release. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27(4):178-81.
14. Steven Woloshin S, Schwartz LM. Giving legs to restless legs: a case study of how the media helps make people sick. *PLoS Med.* 2006;3(4):452-5.

Otras evaluaciones realizadas por organismos independientes:

Ropinirole. *La Revue Prescrire.* 2006; 26(274):485-1/485-5.

Verdict & Summary Ropinirole. MTRAC. Jan 2007.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Trenkwalder C et al. Estudio TREAT RLS 1. J Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75; 92-7. (Ref. 4) Estudio financiado por GlaxoSmithKline	Multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo. Duración: 12 semanas. <i>Objetivo:</i> evaluar eficacia seguridad y tolerabilidad de ropinirol en pacientes con SPI.	403 pacientes  286 aleatorizados - 147 ropinirol. 60,3% mujeres. Edad: 30 a 78 años. Finalizan 112. - 139 placebo. 65,9% mujeres. Edad: 28 a 77 años. Finalizan 109 <i>Inclusión:</i> Pacientes con SPI primario moderado – severo (IRLS score ≥ 15) con síntomas durante al menos 15 días en el mes previo. <i>Exclusión:</i> otras alteraciones del sueño, o SPI asociado a IR, déficit de hierro, anemia o embarazo. Requerir tratamiento diurno o haber experimentado	Inicio 0,25mg/día ropinirol Titulación de dosis durante las semanas 1 a 7. Dosis máxima 4mg/día . (n=146) vs placebo (n=138) Toma medicación: 3 horas antes de acostarse. Al final dosis media de ropinirol $1,90 \pm 1,13$ mg/día.	Variable principal de eficacia: Cambio en la puntuación de IRLS respecto a l valor basal AIT.	A las 12 semanas: Puntuación IRLS: • Ropinirol: 13,5 ($\pm 9,3$) • Placebo: 17,1 ($\pm 9,4$) Cambio en la escala IRLS respecto al valor basal: • Ropinirol: -11,04 ($\pm 0,72$) • Placebo: -8,03 ($\pm 0,74$); Diferencia: -3,01 (IC95%: -5,03 a -0,99); p=0,0036 <i>Efectos adversos:</i> 82,2% ropinirol vs 74,6% placebo. - Ropinirol: náusea: 37,7%; cefalea: 19,9%; vómitos: 13%. Abandonos por efectos adversos: 11% ropinirol vs 4,3% placebo.	Poca duración para tratarse de una patología crónica.	5

		rebote terapéutico respecto a SPI. Intolerancia a agonistas dopaminérgicos. Historial de abuso de alcohol u otros medicamentos.					
Allen R et al. Sleep 2004; 27(5): 907-14. (Ref. 5)	Multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo. Duración: 12 semanas. <i>Objetivo:</i> evaluar la eficacia del ropinirol en pacientes con SPI mediante PSG.	65 pacientes aleatorizados - 32 ropinirol. 62,5% mujeres. Edad media: 54,6 años. Finalizan 28 - 33 placebo. 54,5% mujeres. Edad media: 53,2 años. Finalizan 27 <i>Inclusión:</i> Pacientes con SPI primario moderado – severo (IRLS score >=15) con síntomas durante al menos 15 días en el mes previo. <i>Exclusión:</i> otras alteraciones del sueño o SPI asociado a embarazo o secundario a otras patologías. Requerir	Inicio 0,25mg/día ropinirol. A partir del día 2, se incrementa la dosis 0,5 mg por día hasta el día 5. Después se puede incrementar la dosis 0,5mg/ semana hasta 3 mg/día y después llegar hasta 4 mg/día. La dosis estable debe mantenerse al menos durante 4 semanas.	Variable principal de eficacia: cambio en el número de MPES por hora respecto al valor basal.	A las 12 semanas: Cambio en el número de MPES/hora respecto al valor basal: - Ropinirol: de 48,5 a 11,8 - Placebo: de 35,7 a 34,2 grupo. Diferencia: - 27,2 (IC95%: -39,1 a -15,4); p<0,0001. <i>Efectos adversos ropinirol:</i> - Cefalea: 34,4% vs 18,2% placebo - Náusea: 31,3% vs 15,2% placebo. - Vómitos y mareos más del 10% de pacientes. Somnolencia similar en los dos grupos. En 4 pacientes el	No AIT. No describe el método para ser doble ciego. No describe los motivos de las pérdidas	2

		tratamiento diurno. Saturación de oxígeno nocturno inferior al 80% o más de 5 episodios de alteración de la respiración durante el sueño.	Toma de la medicación: 1-3 horas antes de acostarse.		ropinirol agravó el SPI (1 caso grupo placebo).		
Adler CH, et al. Neurology 2004; 62: 1405-7. (Ref. 6)	Alaetorizado (1:1); doble ciego, controlado con placebo. Duración: 4 semanas. <i>Objetivo:</i> No está descrito	27 pacientes — 5 excluidos 22 aleatorizados <i>Grupo 1:</i> 1) Ropinirol 2) Semana de lavado 3) Placebo <i>Grupo 2:</i> 1) Placebo 2) Semana de lavado 3) Ropinirol 72,7% mujeres. Edad: 60 ± 13 años. <i>Inclusión:</i> Pacientes ≥20 años con SPI primario (IRLS score ≥10) sin medicación para el SPI durante al menos 2 semanas antes. <i>Exclusión:</i> Uso previo de ropinirol, SPI	Inicio: 0,5mg/día (0,25 mg entre las 16-19horas y 0,25mg al acostarse) La dosis se podía aumentar de 1 a 1,5mg/día cada 3 días y después 2, 4 y finalmente 6mg/día cada 5 días. Del total de 4 semanas de tratamiento, 1 semana con dosis de 6 mg/día. Dosis media: 4,6	Variable principal de eficacia: Cambio en la puntuación de IRLS respecto a placebo.	A las 4 semanas: Puntuación IRLS: - 13 (± 12) ropinirol - 24,7 (± 7,2) placebo <i>Diferencia: -12 (IC95%: -17 a -6,3) p<0,001.</i> Efectos adversos: Los más frecuentes fueron mareos y náuseas. Uno de los pacientes con ropinirol abandonó el estudio por estos efectos adversos.	No es multicéntrico. No está descrito el objetivo del estudio. Población muy pequeña. No AIT.	4

		secundario, embarazo, lactancia, otras condiciones médicas que no permitan el uso de ropinirol.	± 2 mg/día				
Bogan RK et al. Mayo Clin Proc. 2006; 81(1): 17-27. TREAT RLS US (Ref. 7) Estudio financiado por GlaxoSmithKline	Multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo a dosis flexibles. Duración: 12 semanas. <i>Objetivo:</i> evaluar eficacia de ropinirol vs placebo en pacientes con SPI primario de moderado a severo. <i>Objetivo secundario:</i> determinar la seguridad y tolerabilidad.	634 pacientes (<i>screening</i>) 381 pacientes aleatorizados - 187 ropinirol. 58,3% mujeres. Edad media: 52,2 años. Finalizan 164 - 194 placebo (1 no recibió medicación). 63,7% mujeres. Edad media: 52,4 años. Finalizan 167. <i>Inclusión:</i> Pacientes, de 18 a 79 años, con SPI primario moderado – severo (IRLS score ≥ 15) con síntomas al menos durante 15 noches en el mes previo y durante al menos 4 noches de las 7 de la fase de screening.	Inicio 0,25mg/día ropinirol. Si es necesario aumentar a 0,5mg/día en la visita 3. A partir del día 7, incrementos de 0,5mg cada día de la misma semana hasta 3mg/día Dosis máxima 4mg/día. Dosis estable a partir de la semana 10. Toma medicación: 1 - 3 horas antes de acostarse. Al final dosis	Variable principal de eficacia: Cambio del valor basal de IRLS AIT.	A las 12 semanas: Cambio en la escala IRLS respecto al valor basal: - Ropinirol: de $22 \pm 4,99$ a $8,4 \pm 7,32$. - Placebo: de $21,6 \pm 4,79$ a $11,9 \pm 9,20$. <i>Diferencia respecto basal:</i> - Ropinirol: $-13,5 (\pm 1,2)$ - Placebo: $-9,8 (\pm 0,1,2)$ Diferencia: $-3,7$ (IC95%: $-5,4$ a -2); $p < 0,001$ <i>Efectos adversos:</i> 82,9% ropinirol vs 66,8% placebo. - Ropinirol: Náusea: 42,8%; cefalea: 16,6%; somnolencia: 12,8%. Abandonos por efectos adversos: 3,7% ropinirol vs 4,7% placebo	Poca duración para tratarse de una patología crónica.	5

		<p><i>Exclusión:</i> otras alteraciones del sueño o de movimientos, o SPI asociado a IR, déficit de hierro, anemia ferropénica o embarazo. Requerir tratamiento diurno o haber experimentado rebote terapéutico por ropinirol o agonista dopaminérgico. Medicamentos que afectan el Cit-P450, los síntomas de SPI o alteran el sueño. Historial de abuso de alcohol u otros medicamentos.</p>	<p>media de ropinirol 2,1 ± 1,18 mg/día.</p>				
<p>Montplaisir J et al. Mov Disord. 2006; 21(10): 1627-35. (Ref. 8)</p> <p>Estudio financiado por GlaxoSmithKline</p>	<p>Multicéntrico, controlado con placebo</p> <p>1) Fase 1 ropinirol: ciego, 24 semanas</p> <p>2) Fase 2 ropinirol vs placebo: aleatorizado (1:1), doble ciego, 12 semanas</p>	<p>202 pacientes con ropinirol</p> <p>— 110 pérdidas (37 por efectos adversos, 14 no eficacia)</p> <p>92 aleatorizados</p> <p><i>Fase 2</i></p> <p>1) Ropinirol (n=45). 53,3% hombres. Edad media: 51,6±11,33 años. Finalizan 30.</p> <p>2) Placebo (n=47). 63,8% mujeres. Edad</p>	<p>Inicio 0,25mg/día ropinirol. A partir del día 2, se incrementa la dosis 0,5 mg por día. Entre las semanas 1 y 20 se puede incrementar la dosis cada 7 días o más, hasta llegar</p>	<p>Variable principal: Proporción de pacientes que recaen durante la segunda fase.</p> <p>Definición recaída: - Empeoramiento en 6 puntos de la IRLS respecto puntuación final fase 1. - Número de abandonos por</p>	<p>Recaídas en fase 2:</p> <p>- Placebo: 57,8% (26 de 45 pacientes) recaen.</p> <p>- Ropinirol: 32,6% (14 de 43 pacientes) recaen.</p> <p>OR: 0,33 (IC95%: 0,13 a 0,81), p=0,0156.</p> <p>Abandonos por falta de eficacia: - Ropinirol: 12</p>		5

	<p><i>Objetivo:</i> evaluar eficacia a largo plazo de ropinirol en pacientes con SPI y determinar la posible recaída después de cesar el tratamiento activo</p>	<p>media: 55,3±11,0 años. Finalizan 19.</p> <p><i>Inclusión:</i> Pacientes con SPI primario moderado – severo (IRLS score >=15) con síntomas al menos durante 15 días en el mes previo.</p> <p><i>Exclusión:</i> otras alteraciones del sueño o del movimiento. Requerir tratamiento diurno o haber experimentado rebote terapéutico respecto SPI. Intolerancia a ropinirol. Medicamentos que afectan los síntomas de SPI o alteran el sueño. Historial de abuso de alcohol u otros medicamentos (criterio DSM-IV).</p>	<p>a 4 mg/día. Si hay efectos adversos se puede disminuir la dosis. La dosis estable debe mantenerse entre las semanas 20 y 24.</p> <p>Toma de la medicación: 1-3 horas antes de acostarse.</p> <p>Semana 20 dosis media: 2,05mg/día.</p> <p>Semana 24 15,8% pacientes con 4mg/día</p>	<p>falta de eficacia</p> <p>AIT.</p>	<p>pacientes</p> <p>- Placebo: 20 pacientes</p> <p><i>Efectos adversos:</i></p> <p>Fase 1: 91,1% de los pacientes presentó al menos un efecto adverso: 50% náusea, 21,8% cefalea, 18,8% fatiga.</p> <p>Fase 2:</p> <p>- Ropinirol: 57,8% de los pacientes con efecto adverso; 17,8% náusea. 1 paciente abandona por efecto adverso.</p> <p>- Placebo: 51,1% de los pacientes con efecto adverso; cefalea 6,4%</p>		
<p>Bliwise DL et al. Sleep Medicine 2005; &: 141-7. (Ref. 9)</p>	<p>Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 6 semanas.</p> <p>1) Fase 1</p>	<p>30 pacientes con ropinirol (fase 1)</p> <p>4 pérdidas (3 por efectos adversos)</p> <p>26 aleatorizados</p>	<p>Inicio: visita 1: 0,25mg/día ropinirol</p> <p>visita 1-3: titulación dosis (dosis</p>	<p>Variable principal de eficacia: número de MPES por hora (índice de MPES = IMPES) y número de</p>	<p>A las 6 semanas:</p> <p>Cambio en el IMPES respecto al valor basal (inicio fase 2):</p> <p>- Ropinirol: de 9,9 a 0,9 (n=9), p=0,95</p>	<p>No es multicéntrico. No AIT. El método de randomización no está bien descrito.</p>	3

	<p><i>ropinirol</i>: 2 semanas titulación dosis y dos semanas dosis estable</p> <p>2) <i>Fase 2 ropinirol vs placebo</i>: randomizado, doble ciego, 2 semanas</p> <p><i>Objetivo</i>: evaluar eficacia de ropinirol vs placebo en pacientes con SPI</p>	<p><i>Fase 2 (2 semanas)</i></p> <p>1) Ropinirole (n=11). Finalizan 9.</p> <p>2) Placebo (n=15). Finalizan 13.</p> <p>Pacientes finalizan: Edad media: 50,8 años Mujeres: 59%</p> <p><i>Inclusión</i>: Pacientes con SPI primario.</p> <p><i>Exclusión</i>: SPI secundario, mujeres fértiles sin método anticonceptivo, otras alteraciones del sueño o del movimiento. IR, IH, alteraciones endocrinas. Historial de abuso de alcohol u otros medicamentos. Ingesta de más de 3 bebidas cafeinadas al día.</p>	<p>máxima 6mg/día)</p> <p><i>visita 3- 5</i>: dosis estable</p> <p><i>Fase 2 (visitas 5 – 7)</i>: <i>aleatorizar</i>: grupo 1 : ropinirol vs grupo 2: placebo.</p> <p>Toma de la medicación: 1 hora antes de acostarse (7 pacientes dosis dividida: a primera hora de la tarde y antes de acostarse).</p> <p>Dosis media: Fase 1: 1,39mg/día.</p> <p>Fase 2: 1 dosis: 0,7mg/día 2 dosis:</p>	<p>MPES por hora con despertar (índice de despertar por MPES= IDMPES) mediante PSG.</p>	<p>-Placebo: de 7,3 a 85,6 (n=13), p=0,0005.</p> <p><i>Cambio en el IDMPES respecto al valor basal (inicio fase 2)</i>:</p> <p>- Ropinirol: de 7,4 a 0,7 (n=9), p=0,81</p> <p>-Placebo: de 3,7 a 14,8 (n=13), p=0,007.</p> <p><i>Efectos adversos</i> : similar en los dos grupos. Los más frecuentes: Nausea 65%; somnolencia 42% y cefalea 27%.</p>	<p>Población muy pequeña.</p>	
--	---	--	--	---	---	-------------------------------	--

			2,9mg/día				
Walters AS et al. Estudio TREAT RLS 2. Mov Disord. 2004; 19(12): 1414-23. (Ref. 10)	Multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo. Duración: 12 semanas. <i>Objetivo:</i> comparar la eficacia y seguridad de ropinirol vs placebo en pacientes con SPI.	267 aleatorizados - 131 ropinirol. 58% mujeres. Edad: 54,9±10,9 años. Finalizan 102. - 135 placebo + 1 paciente no recibió medicación. 61,5% mujeres. Edad: 56±11,2 años. Finalizan 107 <i>Inclusión:</i> Pacientes con SPI primario moderado – severo (IRLS score >=15) con síntomas al menos durante 15 noches en el mes previo. <i>Exclusión:</i> otras alteraciones del sueño, o SPI secundario (asociado a IR, déficit de hierro, anemia ferropénica, embarazo o neuropatía periférica). Requerir tratamiento diurno o haber experimentado rebote terapéutico respecto a	Inicio 0,25mg/día ropinirol. A partir del día 2, la dosis puede aumentar a 0,5mg/día. De la semana 1 a la 7, la titulación de la dosis hasta 3-4 mg/día. Si hay efectos adversos se puede disminuir la dosis. A partir de la semana 7 la dosis debe mantenerse estable Toma medicación: 1-3 horas antes de acostarse.	Eficacia: dos variables principales: - IRLS - CGI-I: % de pacientes respondedores (paciente respondedor cuando refiere “muy importante mejora” o “mucho mejora”). AIT	A las 12 semanas: Cambio en la escala IRLS respecto al valor basal: • Ropinirol: -11,2 (± 0,76) • Placebo: -8,7 (±0,75) Diferencia: -2,5 (IC95%: -4,6 a - 0,4); p=0,0197 % pacientes respondedores CGI-I: • Ropinirol:59,5% • Placebo: 39,6% OR: 2,3 (IC95%: 1,4 a 3,8), p=0,001 <i>Efectos adversos:</i> 85,5% ropinirol vs 75% placebo. - Ropinirol: náusea: 39,7%; cefalea: 22,1%(placebo: 25,7%); fatiga, mareos: 15,3%. Abandonos por efectos adversos: 6,9% ropinirol vs 8,1% placebo		5

		SPI. Otras patologías o medicamentos que puedan afectar el SPI o el sueño. Intolerancia a ropinirol. Historial de abuso de alcohol u otros medicamentos.					
--	--	---	--	--	--	--	--

AIT: Análisis por intención de tratar

CGI-I: Clinical Global Impressions-Improvement Scale (impresión global clínica de mejoría)

IH: Insuficiencia hepática

IR: Insuficiencia renal

IRLS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale (escala de evaluación del SPI)

MPES: Movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño

PSG: Polisomnografía

OR: Odds ratio

SPI: Síndrome de Piernas Inquietas