

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rotigotina Luye 2 mg/24 h parches transdérmicos EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada parche libera 2 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 9,2 cm² contiene 3,68 mg de rotigotina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

Parche fino de tipo matriz con forma rectangular y esquinas redondeadas.

La parte exterior de la lámina de soporte es de color tostado y lleva impresa la leyenda 'Rotigotine 2 mg/24 h'.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Síndrome de Piernas Inquietas

Rotigotina Luye está indicado para el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático (SPI) de moderado a grave en adultos.

Enfermedad de Parkinson

Rotigotina Luye está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (es decir sin L-dopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad, durante los estadios finales, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fin de dosis o fluctuaciones "on-off").

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las recomendaciones posológicas se basan en las dosis nominales.

Síndrome de Piernas Inquietas

La administración debe comenzar con una única dosis diaria de 1 mg/24 h. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis se puede aumentar 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.

Enfermedad de Parkinson

Posología en pacientes con enfermedad de Parkinson en etapas iniciales:

La administración debe comenzar con una única dosis diaria de 2 mg/24 h, con incrementos semanales de 2 mg/24 h, pudiéndose alcanzar una dosis efectiva máxima de 8 mg/24 h.

La dosis de 4 mg/24 h puede ser efectiva en algunos pacientes. En la mayoría de los casos la dosis efectiva se alcanza en 3 ó 4 semanas, con dosis de 6 mg/24 h u 8 mg/24 h, respectivamente.

La dosis máxima es de 8 mg/24 h.

Posología en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones:

La administración debe comenzar con una dosis única diaria de 4 mg/24 h y después aumentarse en incrementos semanales de 2 mg/24 h hasta una dosis efectiva no superior a la dosis máxima de 16 mg/24 h.

Una dosis de 4 mg/24 h ó 6 mg/24 h puede ser eficaz en algunos pacientes. Para la mayoría de los pacientes, la dosis efectiva se alcanza en 3 a 7 semanas, con dosis de 8 mg/24 h hasta una dosis máxima de 16 mg/24 h.

En el caso de dosis mayores de 8 mg/24 h pueden usarse varios parches para alcanzar la dosis final, por ejemplo, se puede alcanzar la dosis de 10 mg/24 h combinando un parche de 6 mg/24 h y otro de 4 mg/24 h.

Rotigotina se aplica una vez al día. El parche se debe aplicar aproximadamente a la misma hora todos los días. Se debe dejar sobre la piel durante 24 horas y después de ese tiempo, sustituirlo por otro nuevo que se debe colocar 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.

Interrupción del tratamiento

Síndrome de Piernas Inquietas

El tratamiento con rotigotina se debe retirar gradualmente. La dosis diaria se debe reducir en 1 mg/24 h, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa de rotigotina (ver sección 4.4). Siguiendo estas indicaciones, no se ha observado que se produzca efecto rebote (empeoramiento de los síntomas con una intensidad mayor a la inicial tras la interrupción del tratamiento).

Enfermedad de Parkinson

El tratamiento con rotigotina se debe retirar gradualmente. La dosis diaria se debe reducir en 2 mg/24 h, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa de rotigotina (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

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 (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rotigotina en niños y adolescentes. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños con SPI (Síndrome de Piernas Inquietas Idiopático). No existe una recomendación de uso específica para rotigotina en la población pediátrica en enfermedad de Parkinson.

Método de administración

Rotigotina es para uso transdérmico.

El parche se debe aplicar sobre piel limpia, seca, intacta y sana en el abdomen, muslo, cadera, costado,

hombro o en la parte superior del brazo. No se debe aplicar un parche en la misma zona antes de que hayan pasado 14 días desde la anterior aplicación. Rotigotina no se debe aplicar sobre piel enrojecida, irritada o dañada (ver sección 4.4).

Uso y manipulación

Cada parche se presenta envasado en un sobre y se debe aplicar directamente después de abrirlo. Se debe retirar la mitad de la cubierta desechable y aplicar el lado adherente sobre la piel, presionando firmemente. A continuación, se dobla el parche y se retira la segunda parte de la cubierta desechable, evitando tocar el lado adherente del parche. Después, se presionará firmemente el parche sobre la piel con la palma de la mano durante unos 30 segundos, para que se adhiera bien.

No se debe cortar el parche en trozos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Pacientes que se vayan a someter a estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si un paciente con la enfermedad de Parkinson no está suficientemente controlado durante el tratamiento con rotigotina, el cambio a otro agonista dopaminérgico puede proporcionar beneficios adicionales (ver sección 5.1).

Ambas indicaciones

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, pero con una incidencia similar a la observada en 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.

Síncopes

Se han observado síncope en los ensayos clínicos con rotigotina con una tasa similar a la observada en los pacientes tratados con placebo. Se debe preguntar a los pacientes con enfermedad cardiovascular grave sobre síntomas de síncope y pre-síncope, ya que los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante fueron excluidos de estos ensayos.

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 debe 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, se debe considerar la posibilidad de disminuir la dosis o suspender el tratamiento.

Trastornos compulsivos y otros trastornos relacionados

Los pacientes deben ser monitorizados regularmente por la aparición de trastornos compulsivos y otros trastornos relacionados, como el síndrome de desregulación de la dopamina. Los pacientes y sus cuidadores deben tener en cuenta que en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo

rotigotina pueden aparecer síntomas por trastornos compulsivos del comportamiento incluyendo ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compra compulsiva o gasto, episodios de atracón y comer compulsivamente. En algunos pacientes se ha observado síndrome de desregulación de la dopamina durante el tratamiento con rotigotina. Si estos síntomas aparecen se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento gradualmente.

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 (ver sección 4.2).

Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina

Se han notificado síntomas indicativos de síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina (por ejemplo, dolor, fatiga, depresión, sudoración y ansiedad) con la suspensión brusca del tratamiento dopaminérgico, por lo que se recomienda reducirlo de forma gradual (ver sección 4.2).

Pensamientos y comportamientos anormales

Se han notificado pensamientos y comportamientos anormales que pueden consistir en varias manifestaciones incluyendo ideación paranoide, ideas delirantes, alucinaciones, confusión, comportamiento de tipo psicótico, desorientación, comportamiento agresivo, agitación y delirio.

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 también pueden producirlos.

Neurolépticos

No se debe administrar neurolépticos como antieméticos a pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos (ver también sección 4.5).

Monitorización oftalmológica

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

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 (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. 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, debido a que 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).

Edema periférico

En ensayos clínicos en pacientes con Parkinson, las tasas específicas de 6 meses de edema periférico permanecieron alrededor del 4% durante todo el periodo de observación de hasta 36 meses. En los ensayos clínicos en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas también se ha observado edema periférico.

Observado en pacientes con Enfermedad de Parkinson

Reacciones adversas dopaminérgicas

La incidencia de algunas reacciones adversas dopaminérgicas, como alucinaciones, discinesia y edema periférico es, generalmente, mayor cuando se administra en combinación con L-dopa en pacientes con Parkinson, lo que debe ser tenido en cuenta cuando se prescriba rotigotina.

Reacciones distónicas

Ocasionalmente se han notificado reacciones distónicas que incluyen distonía, posturas anormales, tortícolis y pleurostónos (síndrome de Pisa) en pacientes con enfermedad de Parkinson tras el inicio o el aumento gradual de la dosis de rotigotina. Aunque las reacciones distónicas pueden ser un síntoma de la enfermedad de Parkinson, los síntomas de algunos de estos pacientes han mejorado tras la reducción o retirada del tratamiento con rotigotina. Si se produce una reacción distónica, se debe revisar el régimen de medicación dopaminérgica y considerar un ajuste de la dosis de rotigotina.

Observado en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas

Empeoramiento paradójico (augmentation)

Puede producirse un empeoramiento paradójico. El empeoramiento paradójico 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. En ensayos clínicos a largo plazo con rotigotina, la mayoría de los episodios de empeoramiento paradójico ocurrieron en el primer y segundo año de tratamiento. Se deben evitar dosis superiores a las autorizadas para el rango de dosis establecido en el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas (SPI), ya que esto puede dar lugar a mayores tasas de empeoramiento paradójico (ver sección 5.1).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 se debe evitar 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.

La administración concomitante de L-dopa y carbidopa con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina, y la administración de rotigotina tampoco afectó a la farmacocinética de L-dopa y carbidopa.

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

La administración concomitante de omeprazol (inhibidor del CYP2C19), a dosis de 40 mg/día, no afectó a la farmacocinética ni al metabolismo de rotigotina en voluntarios sanos.

La administración de rotigotina puede potenciar la reacción adversa dopaminérgica de L-dopa y provocar o exacerbar una discinesia preexistente, como se describe con otros agonistas dopaminérgicos.

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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil, anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar el embarazo durante el tratamiento con rotigotina.

Embarazo

No hay datos adecuados acerca de la administración de rotigotina a embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos teratógenos ni en ratas ni en conejos, pero se ha observado toxicidad embrionaria en ratas y ratones a dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar rotigotina durante el embarazo.

Lactancia

Como rotigotina disminuye la secreción de prolactina en el ser humano, se espera que se produzca una inhibición de la lactancia. En los estudios con ratas se ha demostrado que rotigotina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe interrumpir la lactancia debido a la ausencia de datos en el ser humano.

Fertilidad

Para información sobre estudios de fertilidad, ver sección 5.3

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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 (ver también las secciones 4.4 y 4.5).

4.8. Reacciones adversas

Síndrome de las piernas inquietas

Resumen del perfil de seguridad

A partir del análisis conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron un total de 748 pacientes tratados con rotigotina y 214 pacientes tratados con placebo, se calculó que el 65,5% de los pacientes tratados con rotigotina y el 33,2% de los pacientes tratados con placebo presentaron al menos una reacción adversa.

Al inicio del tratamiento se pueden presentar 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 reacciones en el lugar de aplicación 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.

Índice de abandono

El índice de abandono se evaluó en 3 ensayos clínicos con una duración de hasta 3 años. El porcentaje de pacientes que abandonaron fue del 25-38% durante el primer año, del 10% en el segundo año y del 11% en el tercer año. Se debe realizar una evaluación periódica de la eficacia, junto con la evaluación de la seguridad incluyendo el empeoramiento paradójico (augmentation).

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas notificadas en el conjunto de estudios mencionados más arriba en pacientes con el Síndrome de Piernas Inquietas y de la experiencia poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan listadas por frecuencias (número de pacientes que se espera padezcan la reacción) de acuerdo con las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órgano del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, que puede incluir angioedema, edema lingual y edema labial			
Trastornos psiquiátricos		Ataques de sueño/episodios de sueño repentino, trastornos del deseo sexual ^a (incluyendo hipersexualidad, aumento de la libido), insomnio, trastornos del sueño, sueños anormales, trastornos compulsivos ^{a,d} (incluyendo ludopatía, estereotipia/actos compulsivos como el jugueteo, episodios de atracón/trastornos de la alimentación ^b , compras compulsivas ^c)	Trastorno obsesivo compulsivo, agitación ^d	Comportamiento agresivo/agresión ^b , desorientación ^d	Síndrome de disregulación dopaminérgica ^c , alteraciones de la percepción ^e (incluyendo alucinaciones, alucinación visual, alucinación auditiva, ilusión), pesadillas ^e , paranoia ^e , estado de confusión ^e , trastorno psicótico ^e , alucinaciones ^e , delirio ^e

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia			Mareos ^e , alteraciones de la consciencia NEC ^e (incluyendo síncope, síncope vasovagal, pérdida de la consciencia), disquinesia ^e , mareo postural ^e , letargia ^e , convulsión ^e
Trastornos oculares					Visión borrosa ^e , discapacidad visual ^e , fotopsia ^e
Trastornos del oído y del laberinto					Vértigo ^e
Trastornos cardíacos					Palpitaciones ^e , fibrilación auricular ^e , taquicardia supraventricular ^e
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión ortostática		Hipotensión ^e
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Hipo ^e
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dispepsia			Estreñimiento ^e , sequedad de boca ^e , dolor abdominal ^e , diarrea ^c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito			Eritema ^e , hiperhidrosis ^e , picor generalizado ^e , irritación cutánea ^e , dermatitis de contacto ^e , erupción generalizada ^e
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Disfunción erectil ^e

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la aplicación ^a (incluyendo eritema, prurito, irritación, erupción, dermatitis, vesículas, dolor, eczema, inflamación, hinchazón, decoloración, pápulas, excoriaciones, urticaria, hipersensibilidad), problemas de astenia ^a (incluyendo fatiga, astenia y malestar)	Irritabilidad, edema periférico			
Exploraciones complementarias					Pérdida de peso ^e , aumento de enzimas hepáticas ^e (incluyendo AST, ALT, GGT), aumento de peso ^e , aumento de la frecuencia cardíaca ^e , aumento CPK ^{d,e}
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					Caídas ^e
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Rabdomiólisis ^c

^a Término de Alto Nivel (HLT según MedDRA)

^b Observado en estudios abiertos

^c Observado durante la poscomercialización

^d Observado en la base de datos de estudios doble ciego controlados con placebo en 2011

^e Observado en estudios realizados en pacientes con Enfermedad de Parkinson

Enfermedad de Parkinson

Resumen del perfil de seguridad

A partir del análisis conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron 1.307 pacientes tratados con rotigotina y 607 tratados con placebo, se calculó que el 72,5% de los pacientes tratados con rotigotina y el 58,0% de los tratados con placebo presentaron al menos una reacción adversa.

Al inicio del tratamiento se pueden presentar reacciones adversas dopaminérgicas como náuseas y vómitos, que suelen ser leves o moderadas y transitorias, aunque continúe el tratamiento.

Las reacciones adversas (RA) descritas en más del 10% de los pacientes tratados con rotigotina parche transdérmico son náuseas, vómitos, reacciones en el lugar de aplicación, somnolencia, mareos y cefalea.

En los estudios en los que se rotó el lugar de aplicación como se indica en las instrucciones incluidas en la ficha técnica y en el prospecto del envase, el 35,7% de los 830 pacientes que usaron Rotigotina Luye parche transdérmico presentó reacciones en el lugar de aplicación. La mayoría de las reacciones en el lugar de aplicación 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 4,3% de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas notificadas en el conjunto de estudios mencionados más arriba en pacientes con enfermedad de Parkinson y de la experiencia poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan listadas por frecuencias (número de pacientes que se espera padezcan la reacción), de acuerdo con las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Clasificación de órgano del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad, que puede incluir angioedema, edema lingual y edema labial		

Clasificación de órgano del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos		Trastornos de la percepción ^a (incluyendo alucinaciones, alucinaciones visuales, alucinaciones auditivas, ilusiones), insomnio, trastorno del sueño, pesadillas, sueños anormales, trastornos compulsivos ^{a,d} (incluyendo ludopatía, estereotipia/actos compulsivos como el jugueteo, episodios de atracón/trastornos de la alimentación ^b , compras compulsivas ^c)	Crisis de sueño/ episodios de sueño repentino, paranoia, trastornos del deseo sexual ^a (incluyendo hipersexualidad, aumento de la libido), estado de confusión, desorientación ^d , agitación ^d	Trastorno psicótico, trastorno obsesivo compulsivo, comportamiento agresivo/ agresión ^b , alucinaciones ^d , delirio ^d	Síndrome de disregulación dopaminérgica ^c
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareos, cefalea	Alteraciones de la consciencia NEC ^a (incluyendo síncope, síncope vasovagal, pérdida de consciencia), discinesia, mareos posturales, letargo		Convulsión	Síndrome de la cabeza caída ^{c,e}
Trastornos oculares			Visión borrosa, trastornos visuales, fotopsia		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Fibrilación auricular	Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática, hipertensión	Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia	Dolor abdominal		Diarrea ^c

Clasificación de órgano del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema, hiperhidrosis, prurito	Prurito generalizado, irritación cutánea, dermatitis de contacto	Erupción generalizada	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de aplicación e instilación ^a (incluyendo eritema, prurito, irritación, rash, dermatitis, vesículas, dolor, eccema, inflamación, hinchazón, decoloración, pápulas, excoriaciones, urticaria, hipersensibilidad)	Edema periférico, problemas de astenia ^a (incluyendo fatiga, astenia, malestar),		Irritabilidad	
Exploraciones Complementarias		Disminución de peso	Aumento de enzimas hepáticas (incluyendo GGT, GPT y GOT), aumento de peso, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de CPK ^d		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Rabdomiólisis ^c

^a Término de Alto Nivel (HLT según diccionario MedDRA)

^b Observado en estudios abiertos

^c Observado durante la poscomercialización

^d Observado en la base de datos de estudios doble ciego controlados con placebo en 2011

^e Observado únicamente en pacientes con enfermedad de Parkinson

Ambas indicaciones

Descripción de algunas reacciones adversas

Inicio repentino del sueño y somnolencia

El uso de rotigotina se ha asociado a somnolencia, incluyendo excesiva somnolencia diurna y episodios de sueño repentino. En casos aislados, los “episodios de sueño repentinos” se produjeron mientras se conducía

un vehículo, provocando accidentes de tráfico (ver también las secciones 4.4 y 4.7).

Trastornos compulsivos

Ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compra compulsiva o gasto, episodios de atracón y comer compulsivamente son síntomas que pueden aparecer en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos incluyendo rotigotina (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

Las reacciones adversas que pueden producirse con mayor probabilidad en caso de sobredosis, son las relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, como náuseas, vómitos, hipotensión, movimientos involuntarios, alucinaciones, confusión, convulsiones y otros signos de estimulación dopaminérgica central.

Tratamiento

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de los agonistas dopaminérgicos. Si se sospecha que se ha producido una sobredosis, se debe considerar la retirada del parche(s), ya que tras la retirada del parche(s) la absorción del principio activo se interrumpe y la concentración plasmática disminuye rápidamente. Se debe monitorizar cuidadosamente la frecuencia cardíaca, el ritmo cardíaco y la presión arterial. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas de soporte generales para mantener las constantes vitales. La realización de diálisis no se espera que sea beneficiosa ya que la rotigotina no se elimina por diálisis.

Si es necesario interrumpir el tratamiento con rotigotina, se debe realizar gradualmente para prevenir el síndrome neuroléptico maligno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos anti-parkinsonianos, agonistas de dopamina; código ATC: N04BC09

La rotigotina es un agonista dopaminérgico no ergolínic utilizado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson y Síndrome de Piernas Inquietas.

Mecanismo de acción

Parece que el efecto favorable de rotigotina en la enfermedad de Parkinson se debe a la activación de los receptores D₃, D₂ y D₁ del caudado-putamen en el cerebro.

Se desconoce el mecanismo de acción exacto de rotigotina en el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas. Se cree que rotigotina puede ejercer su actividad principalmente vía receptores dopaminérgicos.

Efectos farmacodinámicos

En cuanto a la actividad funcional sobre diferentes subtipos de receptores y su distribución en el cerebro, rotigotina es un agonista de los receptores D₂ y D₃ y actúa también sobre los receptores D₁, D₄, y D₅. Con receptores no dopaminérgicos, rotigotina mostró antagonismo a receptores alfa₂B y agonismo a receptores

5HT1A, pero no mostró actividad sobre el receptor 5HT2B.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayos clínicos en el Síndrome de Piernas Inquietas

La eficacia de rotigotina fue evaluada en 5 ensayos controlados con placebo que incluyeron más de 1.400 pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas idiopático (SPI). La eficacia se demostró en ensayos controlados en los que los pacientes fueron tratados con rotigotina durante un periodo máximo de 29 semanas. El efecto se mantuvo durante un periodo de tiempo de más de 6 meses.

Las variables primarias de eficacia fueron cambios respecto al nivel basal en la Escala Internacional del Síndrome de Piernas Inquietas (IRLS) y en la Impresión Clínica Global-apartado 1 (gravedad de la enfermedad). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambas variables principales en las dosis de 1 mg/24 h, 2 mg/24 h y 3 mg/24 h en comparación con placebo. Después de un tratamiento de mantenimiento de 6 meses en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas de moderado a grave, el cambio respecto al nivel basal en la puntuación de la Escala Internacional del Síndrome de Piernas Inquietas mejoró de 30,7 a 20,7 para placebo y de 30,2 a 13,8 para rotigotina. La diferencia media ajustada fue -6,5 puntos (IC_{95%} -8,7, -4,4, p < 0,0001). Las tasas de respuesta en la Impresión Clínica Global de mejoría (mejoradas, muy mejoradas) fueron 43,0% y 67,5% para placebo y rotigotina respectivamente (diferencia del 24,5% IC_{95%} 14,2%; 34,8%, p < 0,0001).

En un ensayo controlado con placebo de 7 semanas de duración se estudiaron los parámetros polisomnográficos. Rotigotina redujo significativamente el índice del movimiento periódico de las extremidades (PLMI) de 50,9 a 7,7 en comparación con placebo de 37,4 a 32,7 (p < 0,0001).

Empeoramiento paradójico (augmentation)

En 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. En un ensayo de tratamiento en fase abierta de 5 años de duración, el empeoramiento paradójico apareció en el 11,9 % de los pacientes tratados con dosis autorizadas para el Síndrome de Piernas Inquietas (1-3 mg/24h), siendo clínicamente significativo en el 5,1%. En este ensayo, la mayoría de los episodios de empeoramiento paradójico ocurrieron en el primer y segundo año de tratamiento. Además, en este ensayo también se utilizó una dosis más alta de 4mg/24h, que no está aprobada para el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas y mostró niveles más altos de empeoramiento paradójico.

Ensayos clínicos en la Enfermedad de Parkinson

La eficacia de rotigotina en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática se evaluó en un programa de desarrollo farmacológico internacional que consistió en cuatro ensayos fundamentales, paralelos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y en tres ensayos sobre aspectos específicos de la enfermedad de Parkinson.

Dos ensayos pivotaes (SP512 Parte I y SP513 Parte I) que investigaban la eficacia de rotigotina en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática se realizaron en pacientes que no recibían tratamiento concomitante con un agonista dopaminérgico y que o no habían recibido previamente tratamiento con L-dopa o que lo habían recibido durante \leq 6 meses. El criterio de valoración principal se basó en la suma de la puntuación del componente de Actividades de la Vida Diaria (ADL) (Parte II) más el componente de la Exploración Motora (Parte III) de la Escala de Puntuación Unificada para la Enfermedad de Parkinson (UPDRS).

La eficacia se determinó según la respuesta del paciente al tratamiento en términos de respondedor y de mejoría absoluta, atendiendo a la suma de las puntuaciones de las secciones de ADL y Exploración Motora (parte II+III de la UPDRS).

En el ensayo doble ciego SP512 Parte I, 177 pacientes recibieron rotigotina y 96 recibieron placebo. Se

ajustó en cada paciente la dosis óptima de rotigotina o placebo, iniciando el tratamiento con una dosis de 2 mg/24 h, e incrementándola semanalmente en 2 mg/24 h, hasta un máximo de 6 mg/24 h. La dosis óptima de cada paciente se mantuvo durante 6 meses.

Al final del tratamiento de mantenimiento, en el 91% de los sujetos del grupo de rotigotina la dosis óptima fue la dosis máxima permitida, es decir, 6 mg/24 h. Se apreció una mejoría del 20% en el 48% de los sujetos tratados con rotigotina y en el 19% de los tratados con placebo (diferencia 29%, IC_{95%} 18%; 39%, p<0,0001). Con rotigotina, la media de la mejoría de la puntuación de la UPDRS (Partes II+III) fue de -3,98 puntos (basal, 29,9 puntos), mientras que en el grupo tratado con placebo se observó un empeoramiento de 1,31 puntos (basal, 30,0 puntos). La diferencia fue de 5,28 puntos, estadísticamente significativa (p<0,0001).

En el ensayo doble ciego SP513 Parte I, 213 pacientes recibieron rotigotina, 227 recibieron ropinirol y 117 recibieron placebo. Se ajustó en cada paciente la dosis óptima de rotigotina, iniciando el tratamiento con una dosis de 2 mg/24 h, e incrementándola semanalmente en 2 mg/24 h, hasta un máximo de 8 mg/24 h a lo largo de 4 semanas. En el grupo de ropinirol se ajustó la dosis óptima hasta un máximo de 24 mg/día a lo largo de 13 semanas. En ambos grupos de pacientes, la dosis óptima se mantuvo durante 6 meses.

Al final del tratamiento de mantenimiento, en el 92% de los sujetos del grupo de rotigotina la dosis óptima fue la dosis máxima permitida, es decir, 8 mg/24 h. Se apreció una mejoría del 20% en el 52% de los sujetos tratados con rotigotina, el 68% de los tratados con ropinirol y el 30% de los tratados con placebo (diferencia entre rotigotina y placebo: 21,7%, IC_{95%} 11,1%; 32,4%; diferencia entre ropinirol y placebo: 38,4%, IC_{95%} 28,1%; 48,6%; diferencia entre ropinirol y rotigotina: 16,6%, IC_{95%} 7,6%; 25,7%). La media de la mejoría en la puntuación de la UPDRS (Partes II+III) fue de 6,83 puntos (basal: 33,2 puntos) en el grupo rotigotina, 10,78 puntos en el grupo ropinirol (basal: 32,2 puntos) y 2,33 puntos en el grupo de placebo (basal: 31,3 puntos). Todas las diferencias entre los tratamientos activos y el placebo fueron estadísticamente significativas. Este estudio no sirvió para demostrar la no inferioridad de rotigotina con ropinirol.

En un estudio posterior abierto (SP824), multicéntrico, multinacional, se ha estudiado la tolerabilidad para cambiar directamente de ropinirol, pramipexol o carbegolina a rotigotina parche transdérmico y sus efectos sobre los síntomas en pacientes con enfermedad idiopática de Parkinson. 116 pacientes fueron cambiados de la terapia oral previa para recibir hasta 8 mg/24 h de rotigotina, de entre ellos 47 habían sido tratados con ropinirol hasta 9 mg/ día, 47 habían sido tratados con pramipexol hasta 2 mg/ día y 22 habían sido tratados con carbegolina hasta 3 mg/ día. El cambio a rotigotina fue posible, con un ajuste de dosis menor (de media 2 mg/24 h) necesario sólo en 2 pacientes que cambiaban de ropinirol, en 5 pacientes de pramipexol y en 4 pacientes de carbegolina. Se observaron mejorías en las puntuaciones de la escala UPDRS parte I-IV. El perfil de seguridad no fue diferente del observado en estudios anteriores.

En un estudio aleatorio, abierto (SP825), en pacientes con enfermedad de Parkinson en fase inicial, 25 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con rotigotina y 26 con ropinirol. En ambos brazos la dosis de tratamiento se ajustó hasta la dosis óptima o máxima de 8 mg/24 h ó 9 mg /día, respectivamente. Ambos tratamientos mostraron mejorías en la función motora matutina y en el sueño. Los síntomas motores (UPDRS Parte III) mejoraron en $6,3 \pm 1,3$ puntos en los pacientes tratados con rotigotina, y en $5,9 \pm 1,3$ puntos en el grupo de ropinirol tras 4 semanas de mantenimiento. EL sueño (PDSS) mejoró en $4,1 \pm 13,8$ puntos para los pacientes tratados con rotigotina, y en $2,5 \pm 13,5$ puntos para los pacientes tratados con ropinirol. El perfil de seguridad fue comparable a excepción de las reacciones en el lugar de administración.

En los estudios SP824 y SP825 llevados a cabo desde el ensayo comparativo inicial, rotigotina y ropinirole a dosis equivalentes demostraron una eficacia comparable.

Se realizaron otros dos ensayos pivotaes (SP650DB y SP515) en pacientes que recibían tratamiento concomitante con levodopa. El principal criterio de valoración fue la reducción del tiempo en “off” (horas). La eficacia se determinó según la respuesta del sujeto al tratamiento en términos de respondedor y de mejoría absoluta del tiempo pasado en “off”.

En el ensayo doble ciego SP650DB, 113 pacientes recibieron rotigotina hasta una dosis máxima de 8 mg/24 h, 109 pacientes recibieron rotigotina hasta una dosis máxima de 12 mg/24 h y 119 pacientes recibieron placebo. Los pacientes ajustaron su dosis óptima de rotigotina o placebo con incrementos semanales de 2 mg/24 h a partir de 4 mg/24 h. Los pacientes de cada grupo de tratamiento se mantuvieron con la dosis óptima durante 6 meses. Al terminar el tratamiento de mantenimiento se observó una mejoría al menos del 30% en el 57% y el 55% de los sujetos que recibieron 8 mg/24 h y 12 mg/24 h de rotigotina, respectivamente, y en el 34% de los sujetos tratados con placebo (diferencias del 22% y 21%, respectivamente, IC_{95%} 10%; 35% y 8%; 33%, respectivamente, $p < 0,001$ para ambos grupos de rotigotina). Con rotigotina, la media de la reducción del tiempo en “off” fue de 2,7 y 2,1 horas, respectivamente, mientras que en el grupo tratado con placebo se observó una reducción de 0,9 horas. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$ y $p = 0,003$, respectivamente).

En el segundo ensayo doble ciego SP515, 201 pacientes recibieron rotigotina, 200 recibieron pramipexol y 100 recibieron placebo. Los pacientes ajustaron su dosis óptima de rotigotina en incrementos semanales de 2 mg/24 h empezando con 4 mg/24 h hasta una dosis máxima de 16 mg/24 h. En el grupo pramipexol los pacientes recibieron 0,375 mg en la primera semana, 0,75 mg en la segunda semana y después se ajustaron la dosis en incrementos semanales de 0,75 mg hasta su dosis óptima hasta un máximo de 4,5 mg/día. Los pacientes de cada grupo de tratamiento se mantuvieron en el ensayo durante 4 meses.

Al terminar el tratamiento de mantenimiento se observó una mejoría al menos del 30% en el 60% de los casos tratados con rotigotina, el 67% de los sujetos tratados con pramipexol y el 35% de los tratados con placebo (Diferencia de rotigotina frente a placebo 25%, IC_{95%} 13% ;36%, diferencia de pramipexol frente a placebo 32% IC_{95%} 21%; 43%, diferencia de pramipexol frente a rotigotina: 7%, ICI_{95%} -2%; 17%). La reducción media del tiempo en “off” fue de 2,5 horas en el grupo de rotigotina, 2,8 horas en el grupo pramipexol y 0,9 horas en el grupo placebo. Todas las diferencias entre los tratamientos activos y placebo fueron estadísticamente significativas.

Se llevó a cabo un estudio adicional multinacional, doble ciego (SP889) en 287 pacientes con la enfermedad de Parkinson en estadios iniciales o avanzados que no tuvieron una respuesta satisfactoria en el control matutino de la función motora. El 81,5 % de estos pacientes estuvieron en tratamiento concomitante con levodopa. 190 pacientes recibieron rotigotina y 97 placebo. Se les ajustó la dosis de rotigotina o placebo hasta la dosis óptima en incrementos semanales de 2 mg/24 h comenzando con 2 mg/24h hasta una dosis máxima de 16 mg/24 h durante 8 semanas, seguido de un periodo de mantenimiento de 4 semanas. La función motora al despertar fue evaluada con la escala UPDRS (parte III) y los trastornos del sueño nocturno medidos por la Escala de Sueño modificada para la Enfermedad de Parkinson (PDSS-2), fueron las co-variables primarias. Al final de la fase de mantenimiento los pacientes tratados con rotigotina tuvieron una mejoría en la puntuación media en la escala UPDRS (parte III) de 7,0 puntos (inicial 29,6 puntos) y de 3,9 puntos en el grupo placebo (inicial 32,0 puntos). La mejoría en la puntuación media total de la escala PDSS-2 fue de 5,9 (rotigotina, inicial 19,3) y de 1,9 puntos (placebo, inicial 20,5). Las diferencias en el tratamiento para las co-variables primarias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,0002$ y $p < 0,0001$).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la aplicación, la 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. La concentración plasmática de rotigotina aumenta de forma proporcional a la dosis en el rango de dosis entre 1 mg/24 h a 24 mg/24 h.

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 en 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.

Distribución

La unión de rotigotina a las proteínas plasmáticas *in vitro* es aproximadamente del 92%. El volumen aparente de distribución en el ser humano es de, aproximadamente, 84 l/kg.

Biotransformación

Rotigotina se metaboliza en un alto porcentaje. 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. Los metabolitos principales son los conjugados sulfato y glucurónido del compuesto original y metabolitos N-desalquilados, que son biológicamente inactivos.

La información que se dispone sobre los metabolitos es incompleta.

Eliminación

Aproximadamente un 71% de la dosis de rotigotina se excreta por la orina y una cantidad menor, 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 total de eliminación es de 5 a 7 horas. El perfil farmacocinético muestra una eliminación bifásica con una semivida inicial de aproximadamente 2 a 3 horas.

Como el parche se administra por vía transdérmica, no se esperan efectos debidos a la administración de comida ni de la situación gastrointestinal.

Poblaciones especiales

Como el tratamiento con rotigotina se inicia con una dosis baja y se ajusta gradualmente según la tolerabilidad clínica hasta obtener un efecto terapéutico óptimo, no se requieren ajustes de dosis en función del género, el peso o la edad del paciente.

Insuficiencia hepática y renal

Las concentraciones plasmáticas de rotigotina no aumentaron en pacientes con insuficiencia hepática moderada ni en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave. No se ha estudiado el efecto de rotigotina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Las concentraciones plasmáticas de los conjugados de rotigotina y sus metabolitos desalquilados aumentan de forma proporcional al deterioro de la función renal. No obstante, es improbable que estos metabolitos contribuyan a los efectos clínicos del medicamento.

Población pediátrica

Los escasos datos farmacocinéticos obtenidos en pacientes adolescentes con SPI (13-17 años, n=24) después del tratamiento con dosis múltiples de 0.5 a 3mg/24h mostraron que la exposición sistémica a rotigotina fue similar a la observada en adultos. Los datos de eficacia y seguridad son insuficientes para establecer una relación entre exposición y respuesta (ver también información pediátrica en sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad a largo plazo a dosis repetidas, los principales efectos estuvieron relacionados con los efectos farmacodinámicos derivados del agonismo de dopamina y el consecuente descenso de la secreción de prolactina.

Después de la aplicación de una dosis única de rotigotina se observó su unión a tejidos ricos en melanina (p. ej., los ojos) en la rata pigmentada y el mono, pero se eliminó lentamente durante el periodo de observación de 14 días.

En un estudio de 3 meses de duración realizado con ratas albinas a las que se les administró una dosis equivalente a 2,8 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano, se observó la degeneración de la

retina mediante microscopía de transmisión. El efecto fue más pronunciado en las ratas hembra. No se han realizado otros estudios para esta patología específica con más detalle, pero no se observó degeneración retiniana en la evaluación anatomopatológica ocular en ninguno de los estudios toxicológicos ni en el resto de las especies estudiadas. Se desconoce la trascendencia de estos datos para el humano.

En un estudio de carcinogenicidad, las ratas macho desarrollaron tumores e hiperplasia de las células de Leydig. Aparecieron tumores malignos, predominantemente en el útero de hembras tratadas con dosis medias y altas. Estas alteraciones son efectos conocidos en ratas tras el tratamiento de por vida con agonistas dopaminérgicos y se han determinado no relevantes para el hombre.

Los efectos de rotigotina sobre la reproducción se han estudiado en ratas, conejos y ratones. Rotigotina no fue teratógena en ninguna de las tres especies, pero sí resultó embriotóxica en ratas y ratones a dosis tóxicas para la madre. La administración de rotigotina no influyó en la fertilidad de las ratas macho, pero sí redujo claramente la fertilidad tanto de ratas como ratones hembras, debido a sus efectos sobre las concentraciones de prolactina, particularmente significativos en los roedores.

Rotigotina no indujo mutaciones génicas en el test de Ames, pero mostró efectos en la Prueba de Linfoma de Ratón *in vitro* con activación metabólica y efectos más débiles sin activación metabólica. Este efecto mutágeno se puede atribuir al efecto clastogénico de rotigotina pero no se ha confirmado en el test de Micronúcleos de Ratón *in vivo*, ni en la Prueba de Síntesis de ADN no Programada (UDS) en la rata. En las ratas, este efecto puede estar relacionado con un efecto citotóxico del compuesto al ser más o menos paralelo al descenso del crecimiento relativo total de las células. Por tanto, se desconoce la relevancia de una única prueba de mutagénesis *in vitro* positiva.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lámina de soporte

Polietileno pigmentado, poliéster recubierto de aluminio vaporizado, tinta de impresión naranja

Lámina matriz que contiene el principio activo

Tocoferol, parafina, povidona K90, adhesivo de silicona

Lámina de liberación

Lámina de poliéster recubierta de fluorosilicona

Lámina de recubrimiento

Lámina de poliéster recubierta de fluorosilicona

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada caja contiene sobres que pueden abrirse despegando los bordes: Un lado del sobre está compuesto por un copolímero de etileno (capa más interna), una lámina de aluminio, una película de polietileno de baja densidad y papel; el otro lado está compuesto por polietileno (capa más interna), aluminio, copolímero de

etileno y papel.

Cada caja contiene 7, 14, 28, 30 u 84 (envase múltiple que contiene 3 cajas de 28) parches transdérmicos sellados individualmente en sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Una vez utilizado, el parche todavía contiene principio activo. Después de retirarlo se debe plegar por la mitad, con los lados adhesivos hacia dentro de forma que la lámina matriz no quede expuesta, introduciéndolo en el sobre original y después desechándolo.

La eliminación de los parches, tanto los utilizados como los no utilizados y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local o serán devueltos a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Luye Pharma AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.419

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).