

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rotigotina Luye 1 mg/24 h parches transdérmicos EFG.
Rotigotina Luye 3 mg/24 h parches transdérmicos EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rotigotina Luye 1 mg/24 h parches transdérmicos EFG.

Cada parche libera 1 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 4,6 cm² contiene 1,84 mg de rotigotina.

Rotigotina Luye 3 mg/24 h parches transdérmicos EFG.

Cada parche libera 3 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 15 cm² contiene 6,75 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.

Rotigotina Luye 1 mg/24 h parches transdérmicos EFG.

La parte exterior de la lámina de soporte es de color tostado y lleva impresa la leyenda 'Rotigotine 1 mg/24 h'.

Rotigotina Luye 3 mg/24 h parches transdérmicos EFG.

La parte exterior de la lámina de soporte es de color tostado y lleva impresa la leyenda 'Rotigotine 3 mg/24 h'.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Las recomendaciones posológicas se basan en las dosis nominales.

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. 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

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).

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.

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

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 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 ergolílica 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

Se ha observado edema periférico en los ensayos clínicos 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 neurolépticos (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 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

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 ^e
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

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 5HT_{1A}, pero no mostró actividad sobre el receptor 5HT_{2B}.

Eficacia clínica

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.

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 si 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

89.418

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

Marzo 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2023

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/>).