

Ropinirol en Síndrome de Piernas Inquietas (nueva indicación)

Ropinirol es un agonista dopaminérgico indicado para el tratamiento de Síndrome de Piernas Inquietas (SPI).

INDICACIONES⁽¹⁾

Tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA⁽¹⁾

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

Su biodisponibilidad es de aproximadamente el 50% alcanzándose la $C_{máx}$ alrededor de 1,5 horas tras su administración. Los alimentos no alteran la cantidad total biodisponible pero retrasan el tiempo en alcanzar la $C_{máx}$ (2,6 horas) y disminuyen su valor en un 25%.

Se metaboliza principalmente a través de la isoenzima CYP1A2 del citocromo P-450. Tanto su excreción como la de sus metabolitos es por vía renal. Su vida media de eliminación es de 6 horas.

POSOLOGÍA⁽¹⁾

Se administra por vía oral justo antes de acostarse, no obstante puede tomarse hasta 3 horas antes de retirarse a descansar. Puede tomarse con alimentos para mejorar su tolerancia gastrointestinal.

La respuesta del paciente se debe evaluar tras tres meses de tratamiento y reconsiderar la necesidad de continuarlo. Si el tratamiento se interrumpe durante unos días, debe reiniciarse ajustando la dosis

Inicio tratamiento (semana 1)

Comenzar con una dosis de 0,25 mg, una vez al día, durante dos días. Si se tolera bien, puede incrementarse hasta 0,5 mg una vez al día durante el resto de la semana 1.

Pauta de tratamiento (semana 2 en adelante)

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/día. No se han investigado dosis superiores a 4 mg/día.

EFICACIA CLÍNICA

La mayoría de pacientes que presentan síntomas de SPI pueden ser tratados, de manera satisfactoria, con medidas no farmacológicas pero su eficacia no ha sido comparada en ensayos clínicos con terapias farmacológicas².

La eficacia de ropinirol se ha evaluado en siete ensayos clínicos³⁻⁹, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 1.140 pacientes con SPI primario. Tres de estos ensayos^{4,5,8} tienen importantes deficiencias metodológicas. Sólo existe un ensayo aleatorizado y abierto pero sin ser ciego de 11 pacientes frente a levodopa¹⁰. Los resultados fueron favorables para ropinirol, pero la variable principal

no es la que se utiliza habitualmente para valorar la eficacia de los tratamientos para SPI ya que sólo tiene en cuenta cuanta mejoría observa el paciente, al moverse, en su molestia en los brazos y las piernas. Como criterio de inclusión los pacientes debían 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. No hay ningún ensayo clínico comparativo con ropinirol u otro agonista dopaminérgico.

Los pacientes fueron tratados, en la mayoría de ensayos, durante 12 semanas (sólo en un ensayo el período de tratamiento con ropinirol fue de 36 semanas⁷), con dosis máximas de 4mg/día.

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 (IMPES) mediante polisomnografía (PSG) y la proporción de pacientes que recaen después de parar el tratamiento con ropinirol (24 semanas tomando ropinirol) durante 12 semanas.

La IRLS consiste en un cuestionario de 10 preguntas subjetivas para el paciente donde la puntuación global puede ir de 0 a 40.

El cambio en la escala IRLS respecto al valor basal, en los tres ensayos principales (TREAT RLS 1³), (TREAT RLS US⁴) y (TREAT RLS 2⁵), la diferencia entre ropinirol y placebo fue, respectivamente -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-I¹², 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 estudio⁷ 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 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).

SEGURIDAD

Entre el 82-91% de los pacientes en tratamiento con ropinirol presentaron algún efecto adverso frente al 75-51% de los pacientes con placebo. La reacción

adversa mayoritariamente observada fueron las náuseas que se observó en más del 30% de los pacientes. También fueron frecuentes los vómitos, la somnolencia diurna, los mareos y la fatiga¹

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 ropinirol⁹.

La mayoría se dieron al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis, por tanto se aconseja reducir la dosis si los pacientes experimentan reacciones adversas importantes.

Los abandonos por reacciones adversas fueron del 12,7% al 3,7% del número total de pérdidas.

Contraindicaciones ⁽¹⁾

Hipersensibilidad a ropinirol o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) Insuficiencia hepática grave.

Menores de 18 años.

Embarazo y lactancia.

Problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactosa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa.

Precauciones especiales de empleo ⁽¹⁾

Evitar conducir máquinas peligrosas ya que puede producirse somnolencia y/o episodios de sueño repentino.

No debe utilizarse para tratar la acatisia y tasiquinesia por neurolepticos ni para el SPI secundario.

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).

En pacientes con trastornos psicóticos graves.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Por el riesgo de hipotensión, precaución en los pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Interacciones⁽¹⁾

Es necesario ajustar la dosis de ropinirol cuando se inicia o interrumpe el tratamiento con los medicamentos que inhiben la enzima CYP1A2 (ciprofloxacino, enoxacino o fluvoxamina).

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.

Evitar el uso concomitante de neurolepticos y antagonistas dopaminérgicos a nivel central (sulpirida o metoclopramida), ya que pueden disminuir la eficacia de ropinirol.

Principio activo	Presentación	PVP (€)	Posología	CT (€)
Ropinirol	Adartrel 0'25 mg 12 comp. cubierta pelicular	2,53	2 mg/día	0,945
	Adartrel 0'5 mg 84 comp. cubierta pelicular	32,13		
	Adartrel 2 mg 28 comp. cubierta pelicular	26,46		
Pramipexol	Mirapexin 0'18 mg 30 y 100 comprimidos	15,39/47,05	Inicio 0'088 mg/día hasta máximo 0'54 mg/día	0,26-1,539
	Mirapexin 0'7 mg 30 y 100 comprimidos	60,55/170,35		

Fecha de comercialización	Julio 2006
Fecha de evaluación	Diciembre 2007
Procedimiento de autorización	Reconocimiento mutuo
Condiciones de dispensación	Con receta médica

Fuente: Nomenclátor Digitalis. Instituto de Gestión Sanitaria. Noviembre 2007. CTD: Coste tratamiento día.



No valorable:
Información
insuficiente

- Ropinirol es un agonista dopaminérgico indicado para el tratamiento de Síndrome de Piernas Inquietas.
- La eficacia de ropinirol ha sido demostrada en estudios a corto plazo frente a placebo. Sólo existe un ensayo frente a levodopa que presenta importantes deficiencias metodológicas.
- En la actualidad no se disponen de estudios randomizados controlados a largo plazo donde se analice el fenómeno de la progresión y tolerancia del SPI debidas al uso de ropinirol.
- Se recomienda adoptar primero medidas sobre el estilo de vida y valorar la deficiencia en hierro del paciente. Valorar el beneficio-riesgo de utilizar este fármaco, en los casos en que los síntomas no remitan y supongan una calidad de vida muy deficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Adartrel® presentada por el laborator GlaxoSmithKline. Julio 2006
2. Medcalf P and Bhatia KP. Restless legs síndrome. Is treatable but under-reconised. BMJ 2006; 33; 457-458.
3. Trenkwalder C 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: 92-97.
4. Allen R et al. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs síndrome. Sleep 2004; 27(5): 907-14.
5. Adler CH et al. Ropinirole for restless legs síndrome: a placebo-controlled crossover trial. Neurology 2004; 62: 1405-1407.
6. Bogan RK et al. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs síndrome: a US-randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Mayo Clin Proc. 2006; 81(1): 17-27.
7. Montplaisir J, Karrasch J, Haan J and Volc D. Ropinirole is effective in the long-term management of restless legs syndrome: a randomized controlled trial. Mov Disord. 2006 Oct; 21(10): 1627-35.
8. Bliwise DL, Freeman A, Ingram CB, Rye DB, Chakravorty S and Watts RL. Randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial of ropinirole in the restless legs síndrome. Sleep Med. 2005 Mar; 6(2): 141-7.
9. Walters AS et al. Ropinirole is effective in the treatment of restless legs síndrome. TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. Mov Disord. 2004 Dec; 19(12): 1414-23.
10. Pellecchia MT et al. Ropinirole as a treatment fo restless legs síndrome in patients on chronic hemodiálisis. An open randomized crossover trial versus levodopa sustained release. Clin Neuropharmacol 2004; 27(4): 178-181.



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente

Comité de Redacción: Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M.ª José Buisán, Cristina Carcas, Gonzalo Casañal, M.ª Concepción Celaya, Ana Clemente, Daniel Escribano, Francisco José Domínguez, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantzazu García, Julián Gómez, María Juyol, Carmen Labarta, M.ª Jesús Lallana, M.ª Belén Pina, M.ª Angeles Roca, Javier Valdepérez.

Edita: Servicio Aragonés de Salud. Dirección de Coordinación Asistencial.
D.L. TE-52-2000 - ISSN: 1578-6927

-Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: informedicamento@aragon.es.
-Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, País Vasco, Aragón y Navarra.
-La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.
-Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.