

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neupro 2 mg/24 h system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy plaster uwalnia 2 mg rotygotyny w ciągu 24 godzin. Każdy plaster o powierzchni 10 cm² zawiera 4,5 mg rotygotyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster.

Cienki, kwadratowy plaster typu matrycowego z zaokrąglonymi krawędziami, trójwarstwowy.

Zewnętrzna powierzchnia warstwy pokrywającej jest barwy beżowej z nadrukowanym napisem „Neupro 2 mg/24 h”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zespół niespokojnych nóg

Produkt Neupro jest wskazany u dorosłych w leczeniu objawowym idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg (RLS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Choroba Parkinsona

Produkt Neupro jest wskazany w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych we wczesnym okresie idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (tj. bez jednoczesnego podawania lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tj. przez okres trwania choroby, poprzez jej późne okresy, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się niezgodne i pojawiają się wahania efektu terapeutycznego (efekt końca dawki lub fluktuacje typu „on-off”).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania zostały podane w dawce nominalnej.

Zespół niespokojnych nóg

Dawkowanie należy rozpocząć od dawki 1 mg/24 h podawanej raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększać w odstępach tygodniowych o 1 mg/24 h do maksymalnej dawki 3 mg/24 h. Co 6 miesięcy należy ponownie rozważyć potrzebę kontynuowania leczenia.

Choroba Parkinsona

Dawkowanie u pacjentów z wczesną postacią choroby Parkinsona:

Dawkowanie należy rozpocząć od dawki 2 mg/24 h podawanej raz na dobę, następnie zwiększanej do dawki skutecznej w odstępach tygodniowych o 2 mg/24 h. Nie przekraczać dawki maksymalnej wynoszącej 8 mg/24 h.

Dawka 4 mg/24 h może być dawką skuteczną u niektórych pacjentów. W przypadku większości pacjentów efektywna dawka zostaje osiągnięta w ciągu 3 lub 4 tygodni i wynosi odpowiednio 6 mg/24 h lub 8 mg/24 h.

Dawka maksymalna wynosi 8 mg/24 h.

Dawkowanie u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona z fluktuacjami:

Dawkowanie należy rozpocząć od dawki 4 mg/24 h podawanej raz na dobę, następnie zwiększanej do dawki skutecznej w odstępach tygodniowych o 2 mg/24 h do dawki maksymalnej 16 mg/24 h.

U niektórych pacjentów skuteczne mogą być dawki 4 mg/24 h lub 6 mg/24 h. U większości pacjentów dawkę skuteczną osiąga się w ciągu 3 do 7 tygodni w przypadku podawania dawek wynoszących 8 mg/24 h do dawki maksymalnej 16 mg/24 h.

W przypadku dawek większych niż 8 mg/24 h w celu uzyskania docelowej dawki można zastosować więcej plastrów, np. dawkę 10 mg/24 h można uzyskać przez łączne zastosowanie plastra 6 mg/24 h i 4 mg/24 h.

Produkt Neupro stosuje się raz na dobę. Plaster należy naklejać mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Plaster pozostawia się na skórze przez 24 godziny, po czym zastępuje się go nowym plasterem naklejonym w innym miejscu.

Jeśli pacjent zapomni o naklejeniu plastra o zwykłej porze lub w razie odklejenia się plastra, należy nakleić nowy plaster na pozostałą część doby.

Zaprzestanie leczenia

Zespół niespokojnych nóg

Produkt Neupro należy odstawiać stopniowo. Dawkę dobową należy zmniejszać stopniowo o 1 mg/24 h, najlepiej co drugi dzień, aż do całkowitego zakończenia stosowania produktu Neupro (patrz punkt 4.4). W przypadku przestrzegania powyższej zasady nie obserwowano objawów „z odbicia” (wzmaganie się objawów po zaprzestaniu leczenia w porównaniu z ich początkowym nasileniem).

Choroba Parkinsona

Produkt Neupro należy odstawiać stopniowo. Dawkę dobową należy zmniejszać stopniowo o 2 mg/24 h, najlepiej co drugi dzień, aż do całkowitego zakończenia stosowania produktu Neupro (patrz punkt 4.4).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, które mogą prowadzić do zmniejszenia klirensu rotygotyny. Rotygotyna nie była badana w tej grupie pacjentów. W razie nasilenia się zaburzeń czynności wątroby konieczne może być zmniejszenie dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek, w tym u osób wymagających dializy. Niespodziewana kumulacja rotygotyny może również wystąpić w przypadku ostrego pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rotygotyny u dzieci i młodzieży. Dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.2, jednak brak zaleceń dotyczących dawkowania rotygotyny u dzieci z zespołem niespokojnych nóg.

Brak odpowiedniego uzasadnienia dla stosowania produktu Neupro u dzieci i młodzieży we wskazaniu w chorobie Parkinsona.

Sposób podawania

Produkt Neupro jest przeznaczony do stosowania przezskórnego.

Plaster należy nakleić na czystą, suchą, nieuszkodzoną i zdrową skórę brzucha, uda, biodra, bocznej części tułowia, barku lub ramienia. Należy unikać ponownego naklejania plastra w tym samym miejscu przez okres 14 dni. Nie wolno stosować plastra Neupro na skórę zaczerwienioną, podrażnioną lub uszkodzoną (patrz punkt 4.4).

Stosowanie i sposób obchodzenia się z produktem:

Każdy plaster jest zapakowany w saszetkę i należy go nakleić na skórę bezpośrednio po otwarciu saszetki. Należy zdjąć jedną połowę warstwy ochronnej, przykleić lepką część plastra do skóry i silnie docisnąć. Następnie odchylić plaster i zdjąć drugą część warstwy ochronnej. Nie należy dotykać lepkiej powierzchni plastra. Plaster należy silnie docisnąć dłońią przez około 30 sekund, aby zapewnić jego właściwe przyklejenie.

Nie należy przecinać plastra na części.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Badanie metodą rezonansu magnetycznego lub kardiowersja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli podczas leczenia pacjenta z chorobą Parkinsona nie została osiągnięta zadowalająca kontrola objawów choroby, zmiana rotygotyny na innego agonistę dopaminy może przynieść dodatkowe korzyści (patrz punkt 5.1).

Oba wskazania

Rezonans magnetyczny (MRI) i kardiowersja

Warstwa pokrywająca plaster Neupro zawiera aluminium. Aby uniknąć oparzeń skóry, plaster Neupro należy zdjąć przed wykonaniem u pacjenta badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) lub kardiowersji.

Niedociśnienie ortostatyczne

Agoniści dopaminy zaburzają układową regulację ciśnienia tętniczego powodując niedociśnienie ortostatyczne. Zdarzenia te występowały także podczas leczenia rotygotyną, ale ich częstość była podobna do obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, w związku z ogólnym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego związanego z leczeniem dopaminergicznym.

Omdlenia

W badaniach klinicznych z zastosowaniem rotygotyny obserwowano omdlenia; częstość ich występowania była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo. Ponieważ z badań tych byli wykluczeni pacjenci z istotnymi klinicznie chorobami układu sercowo-naczyniowego, u chorych z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego należy przeprowadzić wywiad pod kątem omdleń i objawów zwiastujących omdlenie.

Przypadki nagłego zasypiania i senność

Stosowanie rotygotyny było związane z sennością i przypadkami nagłego zasypiania. Zgłaszano przypadki nagłego zasypiania pacjentów w trakcie aktywności dziennej, czasami bez żadnych objawów poprzedzających. Lekarze zapisujący produkt Neupro powinni stale oceniać pacjentów pod kątem ospałości lub senności, ponieważ pacjenci mogą nie zdawać sobie sprawy z tych objawów dopóki nie zostaną bezpośrednio zapytani. Należy starannie rozważyć zmniejszenie dawki produktu lub zakończenie leczenia.

Zaburzenia kontroli nawyków i popędów oraz inne powiązane zaburzenia

Należy regularnie monitorować pacjentów ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń kontroli nawyków i popędów oraz innych powiązanych zaburzeń, w tym zespołu dysregulacji dopaminowej. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy, w tym rotygotyną, mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń popędów, w tym: patologiczny hazard, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjny lub niepomamowany apetyt. W trakcie leczenia rotygotyną, u niektórych pacjentów obserwowano wystąpienie zespołu dysregulacji dopaminowej. W takich przypadkach zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki lub stopniowe odstawienie leku.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Po nagłym przerwaniu leczenia dopaminergicznego mogą występować objawy przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny. Z tego powodu zaleca się stopniowe zmniejszanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Zespół odstawienia agonisty dopaminy

Po nagłym przerwaniu leczenia dopaminergicznego mogą występować objawy przypominające zespół odstawienia agonisty dopaminy (na przykład ból, zmęczenie, depresja, pocenie się i lęk). Z tego powodu zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia myślenia i zachowania

Zgłaszano zaburzenia myślenia i zachowania, które mogą przejawiać się różnorodnie, w tym myślami paranoidalnymi, urojeniami, omamami, splątaniem, zachowaniami psychotycznymi, dezorientacją, zachowaniami agresywnymi, pobudzeniem i majaczeniem.

Powikłania związane z włóknieniem

U niektórych pacjentów leczonych środkami dopaminergicznymi będącymi pochodnymi alkaloidów sporyszu obserwowano przypadki włóknienia zaotrzewnowego, nacieków płucnych, wysięku do jamy opłucnej, pogrubienia opłucnej, zapalenia osierdza i uszkodzenia zastawek serca. Objawy te mogą przeminać po przerwaniu leczenia, jednak nie zawsze dochodzi do ich całkowitego ustąpienia. Choć uważa się, że powyższe działania niepożądane są związane z ergolinową strukturą tych związków, nie wiadomo, czy inni agoniści dopaminy, nie będący pochodnymi alkaloidów sporyszu, również mogą wywoływać takie objawy.

Neuroleptyki

Nie należy stosować neuroleptyków jako leków przeciwwymiotnych u pacjentów używających agonistów dopaminy (patrz także punkt 4.5).

Kontrole okulistyczne

Zaleca się przeprowadzanie kontroli okulistycznych w regularnych odstępach czasu lub gdy wystąpią zaburzenia widzenia.

Ogrzewanie miejsca naklejenia plastra

Nie należy narażać miejsca naklejenia plastra na zewnętrzne źródła ciepła (nadmierne światło słoneczne, podkładki grzewcze i inne źródła ciepła, takie jak sauna, gorąca kąpiel).

Odczyny skórne w miejscu podania

W miejscu naklejenia plastra mogą wystąpić odczyny skórne, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Zaleca się, aby miejsce naklejenia plastra zmieniać każdego dnia (np. ze strony prawej na lewą oraz z górnej części ciała na dolną). To samo miejsce nie powinno być ponownie wykorzystane w ciągu 14 dni. Jeśli w miejscu naklejenia plastra wystąpią odczyny utrzymujące się dłużej niż kilka dni lub są trwałe, jeśli nastąpi nasilenie odczynu skórniego lub jeśli odczyn skórny rozszerzy się poza miejsce naklejenia plastra, należy dokonać oceny stosunku ryzyka do korzyści dla danego pacjenta. W razie wystąpienia wysypki lub podrażnienia skóry w wyniku stosowania systemu transdermalnego, należy unikać narażenia tej okolicy na bezpośrednie działanie promieni słonecznych do czasu wygojenia skóry, ponieważ ekspozycja na światło słoneczne może prowadzić do zmian jej zabarwienia.

Jeśli podczas stosowania produktu Neupro zaobserwuje się uogólniony odczyn skórny mający związek z leczeniem produktem Neupro (np. wysypka alergiczna, w tym wysypka rumieniowa, plamkowa, grudkowa lub świąd), należy zaprzestać leczenia.

Obrzęk obwodowy

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą Parkinsona, 6-miesięczne współczynniki występowania obrzęku obwodowego utrzymywały się na poziomie około 4% przez całkowity okres obserwacji do 36 miesięcy. Obrzęk obwodowy obserwowano również w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zespołem niespokojnych nóg.

Nadwrażliwość na siarczyny

Neupro zawiera sodu metadwusiarczyn, siarczyn, który u niektórych wrażliwych pacjentów może powodować reakcje alergiczne, w tym objawy anafilaktyczne i epizody astmatyczne zagrażające życiu lub o średnim nasileniu.

Obserwacje dotyczące pacjentów z chorobą Parkinsona

Dopaminergiczne działania niepożądane

Częstość występowania niektórych dopaminergicznych działań niepożądanych, takich jak omamy, dyskineza i obrzęki obwodowe, jest zwykle większa podczas stosowania leku w skojarzeniu z lewodopą u pacjentów z chorobą Parkinsona. Należy wziąć to pod uwagę podczas zapisywania rotygotyny.

Obserwacje dotyczące pacjentów z zespołem niespokojnych nóg

Nasilenie objawów

U pacjentów z zespołem niespokojnych nóg może dojść do nasilenia objawów. Nasilenie dotyczy wcześniejszego ich występowania wieczorem (lub nawet po południu), zwiększenia ciężkości objawów i rozszerzenia się objawów na inne części ciała. W długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem rotygotyny, większość epizodów nasilenia objawów miało miejsce w pierwszym i drugim roku leczenia. Należy unikać stosowania dawek większych niż zalecane w zespole niespokojnych nóg, ponieważ większe dawki mogą prowadzić do częstszych przypadków nasilenia objawów (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rotygotyna jest agonistą dopaminy, dlatego też przyjmuje się, że antagoniści dopaminy, jak neuroleptyki (np. pochodne fenotiazyny, butyrofenonu, tioksantenu) lub metoklopramid, mogą zmniejszać skuteczność produktu Neupro i należy unikać jednoczesnego podawania tych leków. Ze względu na możliwe działanie addytywne należy zachować ostrożność, kiedy pacjenci zażywają środki uspokajające lub inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (np. benzodiazepiny, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwdepresyjne) lub alkohol w skojarzeniu z rotygotyną.

Jednoczesne podawanie lewodopy i karbidopy z rotygotyną nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne rotygotyny; rotygotyna nie ma wpływu na farmakokinetykę lewodopy i karbidopy.

Jednoczesne podawanie domperidonu i rotygotyny nie wpływało na farmakokinetykę rotygotyny.

Jednoczesne podawanie omeprazolu (inhibitor CYP2C19), w dawkach 40 mg/24 h, nie wpływało na farmakokinetykę ani metabolizm rotygotyny u zdrowych ochotników.

Neupro może wzmacniać niepożądane działania dopaminergiczne lewodopy i podobnie jak inni agoniści dopaminy, może wywoływać i (lub) nasilić wcześniej istniejącą dyskinezę.

Podawanie rotygotyny (3 mg/24 h) nie miało wpływu na właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne stosowanych jednocześnie doustnych środków antykoncepcyjnych (0,03 mg etynyloestradiolu, 0,15 mg lewonorgestrelu). Nie badano interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi w innej postaci.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji aby zapobiec ciąży podczas leczenia rotygotyną.

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania rotygotyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego u szczurów i królików, natomiast obserwowano toksyczne działanie na zarodek u szczurów i myszy po dawkach toksycznych dla samic (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Rotygotyny nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ze względu na zmniejszanie przez rotygotynę wydzielania prolaktyny u ludzi, należy oczekiwać hamowania laktacji. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały, że rotygotyna i (lub) jej metabolit(y) są wydzielane do mleka. Biorąc pod uwagę brak danych dotyczących człowieka, należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Informacje na temat badań wpływu na płodność, patrz punkt 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rotygotyna może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Należy poinformować pacjentów leczonych rotygotyną, u których występują senność i (lub) epizody nagłego zasypiania, o zakazie prowadzenia pojazdów mechanicznych i wykonywania czynności (np. obsługiwanie urządzeń mechanicznych), podczas których zaburzona czujność może narazić pacjentów lub inne osoby na ryzyko poważnego zranienia lub zgonu, do czasu ustąpienia nawracających epizodów zasypiania i senności (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Zespół niespokojnych nóg

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Analiza zbiorcza badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem łącznej liczby 748 pacjentów leczonych produktem Neupro i 214 pacjentów otrzymujących placebo wykazała, że 65,5% pacjentów stosujących produkt Neupro i 33,2% otrzymujących placebo zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane.

Na początku leczenia mogą wystąpić niepożądane działania dopaminergiczne, takie jak nudności i wymioty. Ich nasilenie jest zwykle łagodne lub umiarkowane, a objawy przemijają, nawet w przypadku kontynuacji leczenia.

Do działań niepożądanych leku, zgłaszanych przez ponad 10% pacjentów leczonych produktem Neupro, należą nudności, odczyny w miejscu podania, stany osłabienia i ból głowy.

W badaniach, w których miejsca naklejenia plastra zmieniano zgodnie z zaleceniami podanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla pacjenta, u 34,2% z 748 pacjentów stosujących produkt Neupro wystąpiły odczyny w miejscu podania. W większości przypadków odczyny w miejscu podania były łagodne lub umiarkowane i były one ograniczone do miejsca naklejenia plastra. Reakcje te były przyczyną zaprzestania leczenia produktem Neupro u 7,2% pacjentów otrzymujących ten produkt.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie, był oceniany w trzech badaniach klinicznych trwających do trzech lat. Odsetek pacjentów przerywających leczenie w pierwszym roku wyniósł 25-38%, w drugim roku - 10%, a w trzecim - 11%. Należy przeprowadzać okresową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa, uwzględniając nasilenie się objawów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane leku zebrane na podstawie analizy zbiorczej wyżej wymienionych badań przeprowadzonych u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg oraz na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu produktu na rynek. W obrębie każdej grupy działania niepożądane są wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów u których może wystąpić działanie niepożądane), przy zastosowaniu następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość, która może obejmować obrzęk naczyń i obrzęk języka i warg			

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne		Nagły napad snu/ nagłe zasypianie, zaburzenia pożądania seksualnego ^a (w tym: hiperseksualność, zwiększone libido), bezsenność, zaburzenia snu, niezwykle sny, zaburzenia kontroli popędów ^{a, d} (w tym patologiczny hazard, stereotypie, niepohamowany apetyt/ zaburzenia odżywiania ^b , kompulsyjne kupowanie ^c)	Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, pobudzenie ^d	Zachowania agresywne/ agresja ^b , dezorientacja ^d	Zespół dysregulacji dopaminergicznej ^c , zaburzenia postrzegania (w tym: omamy, omamy wzrokowe, omamy słuchowe, złudzenia), koszmary senne ^c , paranoja ^c , stan splątania ^e , zaburzenia psychiatryczne ^c , urojenia ^c , majaczenie ^c
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Senność			Zawroty głowy ^e , zaburzenia świadomości niesklasyfikowane ^e (w tym omdlenie, omdlenie wazowagalne, utrata przytomności), dyskineza ^e , zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała ^e , letarg ^e , drgawki ^e
Zaburzenia oka					Niewyraźne widzenie ^e , zaburzenia widzenia ^e , fotopsja ^e

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia ucha i błędnika					Zawroty głowy ^e
Zaburzenia serca					Kołatanie serca ^e , migotanie przedsionków ^e , częstoskurcz nadkomorowy ^e
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie	Niedociśnienie ortostatyczne		Niedociśnienie ^e
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia					Czkawka ^e
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty, dyspepsja			Zaparcie ^e , suchość w jamie ustnej ^e , ból brzucha ^e , biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd			Rumień ^e , nadmierne pocenie się ^e , świąd uogólniony ^e , podrażnienie skóry ^e , kontaktowe zapalenie skóry ^e , wysypka uogólniona ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					Zaburzenia erekcji ^e

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Odczyny w miejscu naklejenia ^a (w tym: rumień, świąd, podrażnienie, wysypka, zapalenie skóry, pęcherzyki, ból, wypryski, stan zapalny, opuchlizna, odbarwienia, grudki, starcia naskórka, pokrzywka, nadwrażliwość), stany osłabienia ^a (w tym zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie)	Drażliwość, obrzęki obwodowe			
Badania diagnostyczne					Zmniejszenie masy ciała ^e , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^e (w tym AspAT, AlAT, GGTP), zwiększenie masy ciała ^e , zwiększenie częstości pracy serca ^e , zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) ^{d,e}
Urazy i zatrucia, powikłania po zabiegach					Upadki ^e

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza ^c

^a Termin wysokiej kategorii (High Level Term)

^b Zgłaszane w badaniach otwartych

^c Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu

^d Zaobserwowane w 2011 roku, w analizie zbiorczej kontrolowanych placebo badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby

^e Obserwowane w badaniach z udziałem pacjentów z chorobą Parkinsona

Choroba Parkinsona

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Analiza zbiorcza badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem łącznej liczby 1307 pacjentów leczonych produktem Neupro i 607 pacjentów otrzymujących placebo wykazała, że 72,5% pacjentów leczonych produktem Neupro i 58,0% otrzymujących placebo zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane.

Na początku leczenia mogą wystąpić niepożądane działania dopaminergiczne, takie jak nudności i wymioty. Ich nasilenie jest zwykle łagodne lub umiarkowane, a objawy przemijają, nawet w przypadku kontynuacji leczenia.

Do działań niepożądanych, zgłaszanych przez ponad 10% pacjentów leczonych systemem transdermalnym Neupro, należą nudności, wymioty, odczyny w miejscu podania, senność, zawroty głowy i bóle głowy.

W badaniach, w których miejsca naklejenia plastra zmieniano zgodnie z zaleceniami podanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego i ulotce dla pacjenta, u 35,7% z 830 pacjentów stosujących produkt Neupro, wystąpiły odczyny w miejscu podania. W większości przypadków odczyny w miejscu podania były łagodne lub umiarkowane i były one ograniczone do miejsca naklejenia plastra. Reakcje te były przyczyną zaprzestania leczenia produktem Neupro u 4,3% pacjentów otrzymujących ten produkt.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zebrane na podstawie analizy zbiorczej wyżej wymienionych badań przeprowadzonych u pacjentów z chorobą Parkinsona oraz na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu produktu na rynek. W obrębie każdej grupy działania niepożądane są wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów u których może wystąpić działanie niepożądane), przy zastosowaniu następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, która może obejmować obrzęk naczyńioruchowy, obrzęk języka i warg		
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia postrzegania ^a (w tym omamy, omamy wzrokowe, omamy słuchowe, złudzenia), bezsenność, zaburzenia snu, koszmary senne, niezwykle sny, zaburzenia kontroli popędów ^{a, d} (w tym patologiczny hazard, stereotypie, niepoohamowany apetyt/ zaburzenia odżywiania ^b , kompulsyjne kupowanie ^c)	Nagły napad snu/ nagłe zasypianie, paranoja, zaburzenia pożądania seksualnego ^a (w tym hiperseksualność, zwiększone libido), stan splątania, dezorientacja ^d , pobudzenie ^d	Zaburzenia psychotyczne, zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne, zachowania agresywne / agresja ^b , urojenia ^d , majaczenie ^d	Zespół dysregulacji dopaminergicznej ^c
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, zawroty głowy, bóle głowy	Zaburzenia świadomości niesklasyfikowane ^a (w tym omdlenie, omdlenie wazowagalne, utrata przytomności), dyskineza, zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, letarg		Drgawki	Zespół opadania głowy
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie,		

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
			zaburzenia widzenia, fotopsja		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy			
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	Migotanie przedsionków	Częstoskurcz nadkomorowy	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie	Niedociśnienie		
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Czkawka			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty ^a	Zaparcie, suchość w jamie ustnej, dyspepsja,	Ból brzucha		Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Rumień, nadmierne pocenie się, świąd	Świąd uogólniony, podrażnienie skóry, kontaktowe zapalenie skóry	Wysypka uogólniona	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia erekcji		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Odczyny w miejscu naklejenia lub zakroplenia ^a (w tym rumień, świąd, podrażnienie, wysypka, zapalenie skóry, pęcherzyki, ból, egzema, stan zapalny, obrzęk, odbarwienia skóry, grudki, zadrapanie, pokrzywka,	Obrzęk obwodowy, stany osłabienia ^a (w tym zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie)		Drażliwość	

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
	nadwrażliwość)				
Badania diagnostyczne		Utrata masy ciała	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w tym AspAT, AlAT, GGTP), zwiększenie masy ciała, zwiększenie częstości pracy serca, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) ^d		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza ^e

^a Termin wysokiej kategorii (High Level Term)

^b Zgłaszane w badaniach otwartych

^c Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu

^d Zaobserwowane w 2011 roku, w analizie zbiorczej kontrolowanych placebo badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby

^e Zaobserwowano wyłącznie u pacjentów z chorobą Parkinsona

Oba wskazania

Opis wybranych działań niepożądanych

Epizody nagłego zasypiania i senność

Stosowanie rotygotyny wiązało się z sennością, w tym nadmierną sennością w ciągu dnia i epizodami nagłego zasypiania. W pojedynczych przypadkach epizody nagłego zasypiania występowały podczas prowadzenia pojazdów i prowadziły do wypadków (patrz także punkty 4.4 i 4.7).

Zaburzenia kontroli nawyków i popędów

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym rotygotyną, może wystąpić patologiczny hazard, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjne lub niepomamowany apetyt (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Najbardziej prawdopodobne działania niepożądane będą odpowiadały profilowi farmakodynamicznemu agonisty dopaminy, obejmując nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, ruchy mimowolne, omamy, splątanie, drgawki i inne objawy ośrodkowej stymulacji dopaminergicznej.

Sposób postępowania

Nie ma antidotum w razie przedawkowania agonistów dopaminy. W przypadku podejrzanego przedawkowania należy rozważyć zdjęcie plastra (plastrów), ponieważ po zdjęciu plastra (plastrów) przenikanie substancji czynnej jest wstrzymane i stężenie rotygotyny w osoczu gwałtownie się zmniejsza.

Należy uważnie kontrolować stan pacjenta, w tym częstość akcji serca, rytm serca oraz ciśnienie tętnicze.

Leczenie przedawkowania może wymagać zastosowania ogólnych środków wspomagających podtrzymanie czynności życiowych. Nie przypuszcza się aby dializa była skuteczna, ponieważ rotygotyna nie jest usuwana w drodze dializy.

Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania rotygotyny, należy to przeprowadzić stopniowo aby zapobiec złośliwemu zespołowi neuroleptycznemu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, agoniści dopaminy; kod ATC: N04BC09

Rotygotyna jest nie będącym pochodną alkaloidów sporyszu agonistą receptorów dopaminergicznych przeznaczonym do leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg.

Mechanizm działania

Uważa się, że korzystne działanie rotygotyny w leczeniu choroby Parkinsona wynika z aktywacji receptorów D₃, D₂ i D₁ skorupy jądra ogoniastego w mózgu.

Dokładny mechanizm działania rotygotyny w leczeniu zespołu niespokojnych nóg nie jest znany. Uważa się, że rotygotyna może oddziaływać głównie za pośrednictwem receptorów dopaminergicznych.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Jeśli chodzi o wpływ czynnościowy na różne podtypy receptorów i na ich dystrybucję w mózgu, rotygotyna jest agonistą receptorów D₂ i D₃, działającym również na receptory D₁, D₄ i D₅. W obrębie receptorów niedopaminergicznych rotygotyna wykazywała antagonistyczny wpływ na receptory alfa2B i agonistyczny na receptory 5HT1A, jednak nie wywierała wpływu na receptor 5HT2B.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne w zespole niespokojnych nóg

Skuteczność rotygotyny została oceniona w 5 badaniach kontrolowanych placebo, z udziałem ponad 1400 pacjentów z idiopatycznym zespołem niespokojnych nóg. Skuteczność potwierdzono w kontrolowanych badaniach u pacjentów leczonych do 29 tygodni. Efekt terapeutyczny utrzymywał się przez 6 miesięcy.

Pierwszorzędowymi parametrami skuteczności były zmiany względem stanu wyjściowego w Międzynarodowej Skali Oceny Zespołu Niespokojnych Nóg (IRLS) i zmiana stopnia ciężkości choroby oceniana według skali CGI (*Clinical Global Improvement*).

W przypadku obu pierwszorzędowych punktów końcowych zaobserwowano różnice istotne statystycznie w porównaniu z placebo dla następujących dawek: 1 mg/24 h, 2 mg/24 h i 3 mg/24 h. Po 6 miesiącach leczenia podtrzymującego u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem niespokojnych nóg wynik wg skali IRLS poprawił się względem wartości wyjściowych z 30,7 do 20,7 dla placebo i z 30,2 do 13,8 w przypadku stosowania rotygotyny. Uśredniona zmiana wyników wynosiła -6,5 punktów (CI 95% -8,7; -4,4, $p < 0,0001$). Współczynnik odpowiedzi badanych w skali CGI - 1 (duża poprawa, bardzo duża poprawa) wyniósł odpowiednio 43,0% i 67,5% dla placebo i rotygotyny (różnica 24,5% CI 95%: 14,2%; 34,8%, $p < 0,0001$).

W 7-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo oceniano parametry polisomnograficzne. Roxygotyna znacząco zmniejszyła wskaźnik okresowych ruchów kończyn (PLMI, ang. *Periodic Limb Movement Index*): z 50,9 do 7,7 w porównaniu do placebo: z 37,4 do 32,7 ($p < 0,0001$).

Nasilenie objawów

W dwóch trwających 6 miesięcy badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo, istotne klinicznie nasilenie objawów choroby stwierdzono u 1,5% pacjentów stosujących rotygotynę w porównaniu z 0,5% pacjentów otrzymujących placebo. W dwóch badaniach otwartych, będących kontynuacją wcześniejszych badań, trwających kolejne 12 miesięcy, odsetek pacjentów z istotnym klinicznie nasileniem objawów wyniósł 2,9%. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu nasilenia objawów. W trwającym 5 lat badaniu otwartym, nasilenie objawów wystąpiło u 11,9% pacjentów leczonych zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem w zespole niespokojnych nóg (1-3 mg/24 h), a u 5,1% pacjentów nasilenie to uznano za klinicznie znaczące. W badaniu tym większość epizodów nasilenia objawów wystąpiła w pierwszym i drugim roku leczenia. Ponadto, w badaniu tym dopuszczono również zastosowanie większej dawki - 4 mg/24 h, która nie została zatwierdzona w leczeniu zespołu niespokojnych nóg i której podawanie prowadziło do częstszych przypadków nasilenia objawów.

Badania kliniczne w chorobie Parkinsona

Skuteczność rotygotyny w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych idiopatycznej choroby Parkinsona oceniano w międzynarodowym programie rozwoju leku, składającym się z czterech

kluczowych, równoległych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą i trzech badań oceniających wpływ rotygotyny na określone aspekty choroby Parkinsona.

Dwa kluczowe badania (SP512 Część I i SP513 Część I), oceniające skuteczność rotygotyny w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych idiopatycznej choroby Parkinsona, przeprowadzono z udziałem pacjentów, którzy nie otrzymywali jednocześnie agonisty dopaminy i nie byli dotychczas leczeni lewodopą lub też byli leczeni lewodopą przez okres ≤ 6 miesięcy. Głównym punktem końcowym była punktacja w części składowej (część II) Skali Czynności Codziennych (Activities of Daily Living – ADL) oraz w badaniu sprawności ruchowej (część III) przy użyciu Ujednoliconej Skali Liczbowej Choroby Parkinsona (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS).

Skuteczność została określona na podstawie reakcji pacjenta na leczenie, przy czym uwzględniano poprawę odpowiedzi pacjenta na leczenie oraz bezwzględny wynik w połączonych skalach ADL i badania sprawności ruchowej (UPDRS części II+III).

W badaniu SP512 Część I z podwójnie ślepą próbą, 177 pacjentów otrzymywało rotygotynę i 96 pacjentów otrzymywało placebo. Dawkę produktu zwiększano w odstępach tygodniowych o 2 mg/24 h do uzyskania optymalnej dla pacjenta dawki rotygotyny lub placebo, rozpoczynając od dawki 2 mg/24 h do dawki maksymalnej 6 mg/24 h. U pacjentów z każdej grupy leczenia optymalną dla nich dawkę utrzymano przez 6 miesięcy.

Na zakończenie okresu leczenia podtrzymującego optymalna dawka była równa maksymalnej dozwolonej dawce, tj. 6 mg/24 h, u 91% pacjentów otrzymujących rotygotynę. Poprawa o 20% wystąpiła u 48% pacjentów otrzymujących rotygotynę i u 19% pacjentów otrzymujących placebo (różnica 29%; CI_{95%} 18%; 39%, $p < 0,0001$). Podczas stosowania rotygotyny średnia poprawa w skali UPDRS (części II+III) wyniosła -3,98 punktu (początkowo 29,9 punktu), podczas gdy w przypadku pacjentów otrzymujących placebo obserwowano pogorszenie o 1,31 punktu (początkowo 30,0 punktów). Różnica wyniosła 5,28 punktu i była istotna statystycznie ($p < 0,0001$).

W badaniu SP513 Część I z podwójnie ślepą próbą, 213 pacjentów otrzymywało rotygotynę, 227 pacjentów otrzymywało ropinirol i 117 pacjentów otrzymywało placebo. Dawkę produktu zwiększano przez 4 tygodnie w odstępach tygodniowych o 2 mg/24 h do uzyskania optymalnej dla pacjenta dawki rotygotyny, rozpoczynając od dawki 2 mg/24 h, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 8 mg/24 h. W grupie ropinirolu dawkę produktu zwiększano przez 13 tygodni do uzyskania dawki optymalnej, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 24 mg/24 h. U pacjentów z każdej grupy leczenia dawkę utrzymano przez 6 miesięcy.

Na zakończenie okresu leczenia podtrzymującego optymalna dawka była równa maksymalnej dozwolonej dawce, tj. 8 mg/24 h, u 92% pacjentów otrzymujących rotygotynę. Poprawa o 20% wystąpiła u 52% pacjentów otrzymujących rotygotynę, 68% pacjentów otrzymujących ropinirol i 30% pacjentów otrzymujących placebo (różnica między rotygotyną a placebo 21,7%; CI_{95%} 11,1%; 32,4%, różnica między ropinirolem a placebo 38,4%; CI_{95%} 28,1%; 48,6%, różnica między ropinirolem a rotygotyną 16,6%; CI_{95%} 7,6%; 25,7%). Średnia poprawa w skali UPDRS (części II+III) wyniosła 6,83 punktu (początkowo 33,2 punktu) w przypadku pacjentów leczonych rotygotyną, 10,78 punktu w przypadku pacjentów leczonych ropinirolem (początkowo 32,2 punktu) i 2,33 punktu u pacjentów otrzymujących placebo (początkowo 31,3 punktu). Wszystkie różnice pomiędzy leczeniem aktywnym a placebo były istotne statystycznie. Badanie nie wykazało, że rotygotyna nie jest gorsza niż ropinirol.

W kolejnym wielośrodkowym, międzynarodowym **badaniu (SP824) prowadzonym metodą otwartej próby** badano tolerancję przeprowadzanej z dnia na dzień zamiany ropinirolu, pramipeksolu lub kabergoliny na rotygotynę w systemie transderymalnym, plastrach i wpływ tej zamiany na objawy u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona. U 116 pacjentów zamieniono lek doustny na rotygotynę w dawce do 8 mg/24 h; u 47 spośród tych pacjentów stosowano wcześniej ropinirol w dawce do 9 mg/24 h, u 47 pramipeksol w dawce do 2 mg/24 h, a u 22 kabergolinę w dawce do 3 mg/24 h. Zamiana na rotygotynę była możliwa po niewielkim tylko dostosowaniu dawki (mediana 2 mg/24 h)

koniecznym u 2 pacjentów stosujących wcześniej ropinirol, 5 pacjentów otrzymujących pramipeksol oraz 4 pacjentów leczonych kabergoliną. Zaobserwowano poprawę w skali UPDRS w częściach I–IV. Profil bezpieczeństwa nie różnił się od profilu ustalonego w poprzednich badaniach.

W randomizowanym badaniu (SP825) prowadzonym metodą otwartej próby, z udziałem pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona, 25 pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej rotygotyną, a 26 do grupy leczonej ropinirolem. W obu grupach stopniowo zwiększano dawkę leku do optymalnej lub maksymalnej dawki wynoszącej odpowiednio 8 mg/24 h lub 9 mg/24 h. Obie terapie doprowadziły do poprawy sprawności ruchowej we wczesnych godzinach porannych oraz snu. Po 4 tygodniach leczenia podtrzymującego poprawa pod względem objawów ruchowych (skala UPDRS, część III) zwiększyła się o $6,3 \pm 1,3$ punktu w grupie pacjentów leczonych rotygotyną oraz o $5,9 \pm 1,3$ punktu w grupie leczonej ropinirolem. Sen (skala PDSS) poprawił się o $4,1 \pm 13,8$ punktu w grupie pacjentów leczonych rotygotyną oraz o $2,5 \pm 13,5$ punktu w grupie leczonej ropinirolem. Profil bezpieczeństwa był porównywalny, z wyjątkiem reakcji w miejscu przyklejenia plastra.

W badaniach SP824 i SP825, przeprowadzonych po pierwszym badaniu porównawczym, wykazano porównywalną skuteczność równoważnych dawek rotygotyny i ropinirolu.

Przeprowadzono **два dodatkowe, kluczowe badania (SP650DB i SP515)** u pacjentów otrzymujących lewodopę w leczeniu skojarzonym. Głównym ocenianym parametrem było skrócenie czasu trwania fazy „off” (godziny). Skuteczność określano na podstawie odpowiedzi badanego na leczenie jako wystąpienie odpowiedzi i bezwzględna poprawa w zakresie czasu trwania fazy „off”.

W badaniu SP650DB z podwójnie ślełą próbą, 113 pacjentów otrzymywało rotygotynę do maksymalnej dawki 8 mg/24 h, 109 pacjentów otrzymywało rotygotynę do maksymalnej dawki 12 mg/24 h i 119 pacjentów otrzymywało placebo. Dawki rotygotyny lub placebo otrzymywane przez pacjentów były zwiększane w odstępach tygodniowych o 2 mg/24 h do dawki optymalnej dla danego pacjenta, rozpoczynano od dawki 4 mg/24 h. U pacjentów z każdej grupy leczenia optymalną dla nich dawkę utrzymano przez 6 miesięcy. Na zakończenie okresu leczenia podtrzymującego zaobserwowano poprawę o co najmniej 30% u 57% i 55% badanych otrzymujących rotygotynę w dawce odpowiednio 8 mg/24 h i 12 mg/24 h, oraz u 34% badanych otrzymujących placebo (różnice wynosiły odpowiednio 22% i 21%, CI_{95%} odpowiednio 10%; 35% oraz 8%; 33%, $p < 0,001$ dla obu grup otrzymujących rotygotynę). W przypadku rotygotyny czasy trwania fazy „off” uległy skróceniu średnio o odpowiednio 2,7 i 2,1 godzin, podczas gdy w ramieniu otrzymującym placebo obserwowano redukcję równą 0,9 godziny. Różnice były istotne statystycznie (odpowiednio $p < 0,001$ i $p = 0,003$).

W badaniu SP515 z podwójnie ślełą próbą, 201 pacjentów otrzymywało rotygotynę, 200 otrzymywało pramipeksol i 100 pacjentów otrzymywało placebo. Dawki rotygotyny lub placebo otrzymywane przez pacjentów były zwiększane w odstępach tygodniowych o 2 mg/24 h, rozpoczynano od podawania dawki 4 mg/24 h, do dawki maksymalnej 16 mg/24 h. W grupie pramipeksolu pacjenci otrzymywali dawkę 0,375 mg w pierwszym tygodniu, 0,75 mg w drugim tygodniu i następnie dawkę dalej zwiększano w odstępach tygodniowych o 0,75 mg do uzyskania optymalnej dla pacjenta dawki, do dawki maksymalnej 4,5 mg/24 h. U pacjentów z każdej leczonej grupy dawkę utrzymano przez 4 miesiące.

Na zakończenie okresu leczenia podtrzymującego zaobserwowano poprawę o co najmniej 30% u 60% badanych otrzymujących rotygotynę, u 67% badanych otrzymujących pramipeksol oraz u 35% badanych otrzymujących placebo (różnica rotygotylna vs. placebo 25%; CI_{95%} 13%; 36%, różnica pramipeksol vs. placebo 32% CI_{95%} 21%; 43%, różnica pramipeksol vs. rotygotylna 7%; CI_{95%} -2%; 17%). Czas trwania fazy „off” uległ skróceniu średnio o 2,5 godziny w ramieniu rotygotyny, o 2,8 godziny w ramieniu pramipeksolu i o 0,9 godziny w ramieniu placebo. Wszystkie różnice pomiędzy aktywnym leczeniem i placebo były istotne statystycznie.

Przeprowadzono kolejne międzynarodowe badanie z podwójnie ślełą próbą (SP889), z udziałem 287 pacjentów we wczesnych lub zaawansowanych stadiach choroby Parkinsona, u których stwierdzano niezadowalające opanowanie objawów motorycznych we wczesnych godzinach

porannych. 81,5% chorych było leczonych lewodopą w terapii dodanej. 190 pacjentów otrzymywało rotygotynę, a 97 – placebo. Dawka rotygotyny lub placebo była zwiększana do optymalnego poziomu stopniowo, w odstępach tygodniowych, po 2 mg/24 h, począwszy od 2 mg/24 h, do dawki maksymalnej 16 mg/24 h w ciągu 8 tygodni, po czym następował okres leczenia podtrzymującego trwający 4 tygodnie. Równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: wczesnoporanna dysfunkcja motoryczna, w ocenie według części III skali UPDRS, i nocne zaburzenia snu, oceniane według zmodyfikowanej skali oceny snu u pacjentów z chorobą Parkinsona (Parkinson's Disease Sleep Scale, PDSS-2). Pod koniec leczenia podtrzymującego średnia punktacja wg części III skali UPDRS poprawiła się o 7,0 punktu u pacjentów leczonych rotygotyną (wyjściowo 29,6) i o 3,9 punktu w grupie placebo (wyjściowo 32,0). Poprawa średniej całkowitej punktacji PDSS-2 wynosiła 5,9 punktu w przypadku rotygotyny (wyjściowo 19,3) i 1,9 punktu w przypadku placebo (wyjściowo 20,5). Różnice pomiędzy rodzajami leczenia pod względem równoważnych zmiennych podstawowych były istotne statystycznie ($p=0,0002$ i $p<0,0001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po naklejeniu plastra następuje ciągłe uwalnianie rotygotyny z systemu transdermalnego i jej wchłanianie przez skórę. Stężenia w stanie stacjonarnym są osiągane po jednym lub dwóch dniach stosowania plastra i utrzymują się na stałym poziomie, jeśli plaster jest naklejany na okres 24 godzin raz na dobę. Stężenia rotygotyny w osoczu zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 1 mg/24 h do 24 mg/24 h.

Około 45% substancji czynnej uwalnia się z plastra do skóry w ciągu 24 godzin. Bezwzględna dostępność biologiczna po podaniu przezskórnym wynosi w przybliżeniu 37%.

Zmiana miejsca naklejenia plastra może powodować różnice w stężeniach osoczowych leku z dnia na dzień. Różnice w dostępności biologicznej rotygotyny mieściły się w zakresie od 2% (różnica między ramieniem a bokiem) do 46% (różnica między barkiem a udem). Jednakże nic nie wskazuje, aby miało to istotny wpływ na wyniki kliniczne.

Dystrybucja

Wiązanie rotygotyny z białkami osocza *in vitro* wynosi w przybliżeniu 92%. Pozorna objętość dystrybucji u ludzi wynosi około 84 l/kg.

Metabolizm

Rotygotyna ulega przemianom metabolicznym w znacznym stopniu. Rotygotyna jest metabolizowana drogą N-dealkilacji oraz koniugacji bezpośredniej i pośredniej. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że różne izoformy CYP mogą katalizować proces N-dealkilacji rotygotyny. Głównymi metabolitami są siarczany i koniugaty glukuronidowe substancji macierzystej, a także nieaktywne biologicznie produkty N-dealkilacji. Informacje dotyczące metabolitów są niepełne.

Eliminacja

Około 71% dawki rotygotyny ulega wydaleniu z moczem, natomiast mniejsza część (około 23%) jest wydalana z kałem.

Klirens rotygotyny po podaniu przezskórnym wynosi około 10 l/min. Całkowity okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 5 do 7 godzin. Profil farmakokinetyczny wskazuje na model dwufazowy eliminacji z pierwszą fazą okresu półtrwania wynoszącą około 2 do 3 godzin.

Dzięki przeskórnemu podawaniu produktu nie oczekuje się wpływu posiłku i chorób przewodu pokarmowego.

Specjalne grupy pacjentów

Ze względu na rozpoczynanie leczenia produktem Neupro od małych dawek i stopniowego ich zwiększania stosownie do tolerancji klinicznej, dostosowanie dawki produktu związane z płcią, masą ciała lub wiekiem w celu uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie zaobserwowano istotnego zwiększenia stężenia osoczowego rotygotyny u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby lub z łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek. Produkt Neupro nie był badany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Stężenia osoczowe koniugatów rotygotyny i produktów jej dealkilacji zwiększają się w przypadku niewydolności nerek. Jednakże wystąpienie działań klinicznych tych metabolitów jest mało prawdopodobne.

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane farmakokinetyczne uzyskane po wielokrotnym podaniu dawek od 0,5 do 3 mg/24 h u młodzieży (13-17 lat, n=24) z zespołem niespokojnych nóg wykazały, że ekspozycja ogólnoustrojowa na rotygotynę jest podobna do ekspozycji stwierdzanej u dorosłych. Dane dotyczące skuteczności/ bezpieczeństwa stosowania są niewystarczające, aby określić związek pomiędzy ekspozycją a odpowiedzią na leczenie (patrz też punkt 4.2, informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksyczności długoterminowej wykazano, że główne efekty były związane z działaniem farmakodynamicznym typowym dla agonistów dopaminy i wynikającym z niego zmniejszeniem wydzielania prolaktyny.

Po podaniu pojedynczej dawki rotygotyny widoczne było wiązanie się leku z tkankami zawierającymi melaninę (tj. oczami) u pigmentowanych szczurów i małp, które ustępowało powoli w ciągu 14-dniowej obserwacji.

W 3-miesięcznym badaniu prowadzonym na szczurach albinosach zaobserwowano przy użyciu mikroskopu transmisyjnego zwyrodnienie siatkówki po dawce 2,8 razy większej od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/m². Działania te były bardziej widoczne u samic szczurów. Dodatkowe badania mające na celu dalszą ocenę tej specyficznej patologii nie zostały przeprowadzone. Zwyrodnienia siatkówki nie obserwowano w żadnym z badań toksykologicznych u żadnego badanego gatunku podczas rutynowej oceny histopatologicznej oczu. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane.

W badaniu karcynogenności na samcach szczurów wystąpiły nowotwory z komórek Leydiga i przerost tych komórek. Nowotwory złośliwe obserwowano głównie w macicy samic, które otrzymywały lek w dawkach od średnich do dużych. Zmiany te są dobrze znanymi skutkami podawania agonistów dopaminy przez całe życie u szczurów i uważa się, że nie mają odniesienia do ludzi.

Wpływ rotygotyny na reprodukcję badano na szczurach, królikach i myszach. Rotygotyna nie miała działania teratogennego u żadnego z tych trzech gatunków, wykazywała natomiast toksyczny wpływ na zarodek u szczurów i myszy w dawkach toksycznych dla samic. Rotygotyna nie wpływała na płodność samców szczurów, jednakże wyraźnie zmniejszała płodność samic szczurów i myszy, ze względu na wpływ na stężenie prolaktyny, mające u gryzoni szczególne znaczenie.

Rotygotyna nie wywoływała mutacji genowych w teście Ames, jednakże wykazywała działanie *in vitro* w teście na komórkach chłoniaka myszy z aktywacją metaboliczną i, w mniejszym stopniu,

bez aktywacji metabolicznej. Działanie mutagenne można przypisać efektowi klastogennemu rotygotyny. Działanie to nie zostało potwierdzone *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy oraz w teście nieplanowej syntezy DNA (UDS) u szczurów. Ponieważ efekt ten występował mniej lub bardziej równoległe ze zmniejszeniem się całkowitego względnego wzrostu komórek, może być on związany z cytotoksycznym działaniem substancji. Dlatego też znaczenie dodatniego wyniku jednego testu mutagenności *in vitro* nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa pokrywająca

Błona poliestrowa, pokryta silikonem i aluminium, powleczona farbą z warstwą pigmentu (tytanu dwutlenek (E171), pigment żółty 95, pigment czerwony 166) i nadrukiem (pigment czerwony 144, pigment żółty 95, pigment czarny 7).

Samoprzylepna warstwa matrycowa

Kopolimer dimetylosiloksan-krzemian trimetylosililu,
Powidon K90,
Sodu metadwusiarczyn (E223),
Askorbylu palmitynian (E304) oraz
DL-alfa-tokoferol (E307).

Warstwa ochronna

Przezroczysta błona poliestrowa pokryta fluoropolimerem.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetka do rozdzierania w plastikowym pudełku: Jedna strona saszetki jest wytworzona z kopolimeru etylenu (warstwa najbardziej wewnętrzna), folii aluminiowej, błony polietylenowej o małej gęstości i papieru; druga strona jest wytworzona z polietylenu (warstwa najbardziej wewnętrzna), aluminium, kopolimeru etylenu i papieru.

Pudełko zawiera 7, 14, 28, 30 lub 84 (opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania po 28) plastrów, zapakowanych szczelnie w oddzielnych saszetkach.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Plaster po użyciu nadal zawiera substancję czynną. Po odklejeniu wykorzystany plaster należy złożyć na pół, zwracając warstwy przylepne do wewnątrz, aby warstwa matrycowa nie była widoczna, następnie umieścić w oryginalnej saszetce i usunąć. Wszystkie wykorzystane lub niewykorzystane plastry należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/331/001
EU/1/05/331/002
EU/1/05/331/015
EU/1/05/331/018
EU/1/05/331/057

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 lutego 2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 styczeń 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>