

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rotigotine Medical Valley 2 mg/24 h depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhdestä laastarista vapautuu rotigotiinia 2 mg/24 tuntia. Yksi 9,2 cm²:n laastari sisältää 3,68 mg rotigotiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari.

Ohut, matriksityyppinen, suorakaiteen muotoinen laastari, jossa on pyöristetyt reunat. Taustakalvon ulkopinta on vaaleanruskea, ja siinä on painatus ”Rotigotine 2 mg/24 h”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Levottomat jalat -oireyhtymä

Rotigotine Medical Valley on tarkoitettu aikuisille keskivaikean tai vaikean idiopaattisen levottomat jalat -oireyhtymän oireenmukaiseen hoitoon.

Parkinsonin tauti

Rotigotine Medical Valley on tarkoitettu käytettäväksi idiopaattisen Parkinsonin taudin varhaisvaiheen ainoana lääkkeenä eli ilman levodopaa tai yhdistettynä levodopaan, ts. taudinkulun aikana aina sairauden myöhäisvaiheisiin saakka, kun levodopan vaikutus vähenee tai muuttuu epävakaaaksi ja kun hoitovaikutuksessa esiintyy vaihtelua (”end of dose”- tai ”on-off”-vaihtelua).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannokset ovat nimellisannoksia.

Levottomat jalat -oireyhtymä

Kerta-annoksena vuorokaudessa otettava hoito aloitetaan annoksella 1 mg/24 tuntia. Annosta voidaan suurentaa kunkin potilaan hoitovasteen mukaisesti viikoittaisina annoslisäyksinä 1 mg/24 tuntia enimmäisannokseen 3 mg/24 tuntia. Hoidon jatkamisen tarve tulee arvioida uudelleen 6 kuukauden välein.

Parkinsonin tauti

Annostus Parkinsonin taudin varhaisvaihetta sairastavilla potilailla:

Päivittäinen kerta-annostus tulee aloittaa annoksella 2 mg/24 tuntia ja lisäten annosta viikoittain 2 mg/24 tuntia, kunnes tehokas annos (korkeintaan 8 mg/24 tuntia) on saavutettu.

4 mg/24 tuntia saattaa olla tehokas annos joillekin potilaille. Useimpien potilaiden kohdalla tehokas annos saavutetaan 3–4 viikossa vastaavien annosten ollessa 6 mg/24 tuntia tai 8 mg/24 tuntia.

Enimmäisannos on 8 mg/24 tuntia.

Annostus Parkinsonin taudin myöhäisvaihetta sairastavilla potilailla, kun hoitovaikutuksessa esiintyy vaihtelua:

Päivittäinen kerta-annostus tulee aloittaa annoksella 4 mg/24 tuntia ja lisäksi annosta viikoittain 2 mg/24 tuntia, kunnes tehokas annos (korkeintaan 16 mg/24 tuntia) on saavutettu. 4 mg/24 tuntia tai 6 mg/24 tuntia saattaa olla tehokas annos joillekin potilaille. Useimpien potilaiden kohdalla tehokas annos saavutetaan 3–7 viikossa annoksen asettuessa 8 mg/24 tuntia ja enimmäisannoksen 16 mg/24 tuntia välille.

Annosten ollessa yli 8 mg/24 tuntia voidaan käyttää useita laastareita lopullisen annoksen aikaansaamiseksi. Esimerkiksi 10 mg/24 tuntia -annos voidaan saada aikaan yhdistämällä 6 mg/24 tuntia- ja 4 mg/24 tuntia -laastarien käyttö.

Rotigotine Medical Valley kiinnitetään iholle kerran vuorokaudessa. Laastari tulee kiinnittää iholle suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Laastari jätetään iholle 24 tunniksi ja vaihdetaan sen jälkeen uuteen, joka kiinnitetään eri paikkaan.

Jos potilas unohtaa kiinnittää laastarin tavalliseen kellonaikaan tai jos laastari irtoaa, tulee loppupäivän ajaksi kiinnittää uusi laastari.

Hoidon lopettaminen

Levottomat jalat -oireyhtymä

Rotigotine Medical Valley -hoito tulee lopettaa vähitellen. Päivittäistä annosta tulee pienentää asteittain 1 mg/24 tuntia kerrallaan mieluiten joka toinen päivä, kunnes Rotigotine Medical Valley -hoito lopulta päättyy kokonaan (ks. kohta 4.4). Kun tätä ohjetta on noudatettu, rebound-ilmioitä (oireiden voimistumista hoidon lopettamisen jälkeen hoitoa edeltävää tilannetta pahemmaksi) ei ole havaittu.

Parkinsonin tauti

Rotigotine Medical Valley tulee lopettaa vähitellen. Päivittäistä annosta tulee pienentää asteittain 2 mg/24 tuntia kerrallaan mieluiten joka toinen päivä, kunnes Rotigotine Medical Valley -hoito lopulta päättyy kokonaan (ks. kohta 4.4).

Erityis potilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, joka saattaa heikentää rotigotiinin puhdistumaa. Rotigotiinia ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä. Annosta voidaan joutua pienentämään maksan vajaatoiminnan pahentuessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien dialyysia vaativat potilaat. Odottamatonta rotigotiinitasojen nousua saattaa myös esiintyä munuaisten toiminnan heikentyessä äkillisesti (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Rotigotiinin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Parkinsonin taudin hoidossa Rotigotine Medical Valley -valmisteella ei ole relevanttia käyttöä pediatrialle potilaille.

Antotapa

Rotigotine Medical Valley on tarkoitettu käyttöön ihon läpi.

Laastari kiinnitetään puhtaalle, kuivalle, ehjälle terveelle iholle vatsan alueelle, reiteen, lonkkaan, kylkeen, hartiaan tai olkavarteen. Uuden laastarin kiinnittämistä samalle alueelle tulee välttää seuraavan 14 vuorokauden aikana. Rotigotine Medical Valley -laastaria ei saa kiinnittää punoittavalle, ärtyneelle eikä vahingoittuneelle ihoalueelle (ks. kohta 4.4).

Käyttö ja käsittely

Kukin laastari on pakattu suojaussiin ja tulee kiinnittää heti suojaussin avaamisen jälkeen. Puolet suojakalvosta tulee poistaa, ja laastari tulee asettaa kiinnittyvä pinta ihoa vasten, ja sitä tulee painaa tiukasti ihoa vasten. Tämän jälkeen laastaria tulee taittaa taaksepäin ja suojakalvon toinen puoli tulee poistaa. Laastarin kiinnittyvään pintaan ei tule koskea. Laastaria tulee painaa tiukasti kämmenellä noin 30 sekuntia, jotta se kiinnittyy kunnolla.

Laastaria ei saa leikata osiin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Magneettikuvaus tai sydämen sähköinen rytminsiirto (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos Parkinsonin tautia sairastavan potilaan hoitovaste rotigotiinille on riittämätön, saattaa vaihdosta toiseen dopamiiniagonistiin olla lisähyötyä (ks. kohta 5.1).

Molemmat käyttöaiheet:

Magneettikuvaus ja sydämen sähköinen rytminsiirto

Rotigotine Medical Valley -laastarin taustakerros sisältää alumiinia. Ihon palamisen välttämiseksi Rotigotine Medical Valley on poistettava, jos potilaalle tehdään magneettikuvaus (MRI) tai sydämen sähköinen rytminsiirto.

Ortostaattinen hypotensio

Dopamiiniagonistien tiedetään heikentävän verenpaineen systeemistä säätelyä aiheuttaen posturaalista/ortostaattista hypotensiota. Tätä on todettu myös rotigotiinihoidon aikana, mutta tapahtumien esiintyvyys oli sama kuin lumelääkkeillä hoidetuilla potilailla. On suositeltavaa tarkkailla verenpainetta etenkin hoidon alussa dopaminergiseen hoitoon liittyvän ortostaattisen hypotensiovaaran takia.

Pyörtyminen

Rotigotiinin kliinisissä tutkimuksissa pyörtymistä on havaittu saman verran rotigotiinilla ja lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Koska näihin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli jokin kliinisesti merkityksellinen sydän- ja verisuonisairaus, vaikeaa sydän- ja verisuonisairautta sairastavalta potilaalta on kysyttävä pyörtymiseen tai pyörtymistä edeltävään tilaan liittyvistä oireista.

Äkillinen nukahtelu ja uneliaisuus

Rotigotiinin käyttöön on liittynyt uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua. Äkillistä nukahtelua kesken päivittäisiä askareita on raportoitu, joissakin tapauksissa ilman ennalta havaittuja varoittavia merkkejä. Lääkettä määräävien lääkäreiden tulee toistuvasti selvittää, esiintyykö potilailla tokkuraisuutta tai uneliaisuutta, koska potilaat eivät välttämättä ilmoita tokkuraisuutta tai uneliaisuutta, ellei sitä heiltä kysytä suoraan. Annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista tulee harkita huolellisesti.

Impulssikontrollin häiriö ja muut siihen liittyvät häiriöt

Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden ja siihen liittyvien häiriöiden, mukaan lukien dopamiinisäätelyn häiriön, kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita, kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen, voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien rotigotiini. Joillakin potilailla havaittiin rotigotiinihoidon aikana dopamiinisäätelyn häiriö. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista vähitellen pitää harkita, jos tällaisia oireita esiintyy.

Maligni neuroleptioireyhtymä

Dopaminergisen hoidon äkilliseen lopettamiseen liittyen on raportoitu maligniin neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita. Siitä syystä on suositeltavaa lopettaa hoito vähitellen (ks. kohta 4.2).

Dopamiiniagonistien lopetusoireyhtymä

Dopaminergisen hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä on raportoitu dopamiiniagonistien lopetusoireyhtymään viittaavia oireita (esimerkiksi kipua, väsymystä, masennusta, hikoilua ja ahdistuneisuutta), joten hoito suositellaan lopettamaan annosta vähitellen pienentämällä (ks. kohta 4.2).

Poikkeavat ajatukset ja poikkeava käyttäytyminen

Poikkeavia ajatuksia ja poikkeavaa käyttäytymistä on raportoitu. Ne voivat ilmetä monenlaisina oireina, mukaan lukien paranoidiset ajatukset, harhaluulot, aistiharhat, sekavuus, psykoottistyyppinen käyttäytyminen, desorientaatio, aggressiivisuus, agitaatio ja delirium.

Fibroottiset komplikaatiot

Retroperitoneaalista fibroosia, keuhkoinfiltraatteja, pleuraeffuusiota, pleuran paksuuntumista, perikardiittia ja läppävikoja on raportoitu joillakin potilailla, joita on hoidettu dopaminergisillä lääkeaineilla, jotka ovat ergotjohdannaisia. Vaikka nämä komplikaatiot saattavat hävitä lääkityksen lopettamisen jälkeen, ne eivät aina häviä kokonaan. Vaikka näiden haittavaikutusten uskotaan liittyvän näiden aineiden ergoliinirakenteeseen, ei ole tietoa, voivatko muut dopamiiniagonistit, jotka eivät ole ergotjohdannaisia, aiheuttaa niitä.

Neuroleptit

Pahoinvointilääkkeinä käytettäviä neurolepteja ei tule antaa dopamiiniagonisteja käyttäville potilaille (ks. myös kohta 4.5).

Silmälääkärin seurantatutkimukset

Silmälääkärin seurantatutkimuksia suositellaan säännöllisin väliajoin tai jos näköhäiriöitä esiintyy.

Ulkoinen lämpö

Ulkoista lämpöä (liiallinen auringonvalo, lämpötyynyt ja muut lämpölähteet, kuten sauna, kuuma kylpy) ei tule kohdistaa laastarin kiinnityskohtaan.

Kiinnityskohdan reaktiot

Kiinnityskohdassa saattaa esiintyä ihoreaktioita, jotka yleensä ovat lieviä tai kohtalaisia voimakkuudeltaan. On suositeltavaa vaihtaa kiinnityskohtaa päivittäin (esim. oikealta puolelta vasemmalle puolelle ja ylävartalosta alavartaloon). Samaa kohtaa ei tule käyttää seuraavan 14 päivän aikana. Jos kiinnityskohtaan ilmestyy ihoreaktioita, jotka kestävät muutamaa päivää kauemmin tai ovat pysyviä, tai jotka pahenevat tai leviävät kiinnityskohdan ulkopuolelle, tulee kyseisen potilaan kohdalla arvioida hoidon hyöty-haittasuhde.

Jos depotlaastari aiheuttaa ihottumaa tai ärtymistä, tulee suoraa auringonvaloa kyseiseen alueeseen välttää, kunnes iho on parantunut, sillä altistus auringonvalolle saattaa aiheuttaa ihon värimuutoksia. Jos Rotigotine Medical Valley -valmisteen käytön yhteydessä todetaan yleistynyt ihoreaktio (esim. allerginen ihottuma, mukaan lukien erytematoottinen, makulaarinen tai papulaarinen ihottuma tai kutina), Rotigotine Medical Valley -valmisteen käyttö on lopetettava.

Perifeerinen turvotus

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa perifeerisen turvotuksen yleisyys oli kuuden kuukauden jaksoissa tarkasteltuna noin 4 % pysyen tällä tasolla koko 36 kuukauden havainnointijakson ajan. Perifeeristä turvotusta on havaittu myös levottomat jalat -oireyhtymää sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Parkinsonin tautia sairastavat potilaat

Dopaminergiset häirtavaikutukset

Joidenkin dopaminergisten häirtavaikutusten, kuten harhojen, dyskinesian ja perifeerisen turvotuksen, esiintyvyys on yleensä korkeampi Parkinsonin tautia sairastavien yhdistelmähoidossa levodopan kanssa. Tämä tulee huomioida määrättäessä rotigotiinia.

Dystoniset reaktiot

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on toisinaan raportoitu rotigotiinihoidon aloittamisen tai annoksen vähittäisen suurentamisen yhteydessä dystonisia reaktioita, mukaan lukien dystoniaa, asentovirheitä, kierokaulaisuutta (torticollis) ja Pisa-oireyhtymää. Vaikka dystoniset reaktiot saattavat olla Parkinsonin taudin oire, joillakin näistä potilaista oireet ovat lieventyneet rotigotiiniannoksen pienentämisen tai rotigotiinihoidon lopettamisen jälkeen. Jos dystoninen reaktio ilmenee, dopaminerginen lääkitys on tarkistettava ja rotigotiiniannoksen muuttamista on harkittava.

Levottomat jalat -oireyhtymää sairastavat potilaat

Oireiden augmentaatio

Oireiden augmentaatiota (laajenemista) voi ilmetä levottomat jalat -oireyhtymää sairastavilla potilailla. Augmentaatio tarkoittaa, että oireet ilmaantuvat illalla aiemmin (tai jopa jo iltapäivällä), pahenevat vaikeusasteeltaan ja leviävät kehon muihin osiin. Rotigotiinin pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa suurin osa augmentaatiojaksoista ilmeni ensimmäisen ja toisen hoitovuoden aikana. Levottomat jalat -oireyhtymän hoidossa on vältettävä hyväksytyin annosvälin ylittäviä annoksia, koska tämä voi lisätä augmentaation esiintymistä (ks. kohta 5.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska rotigotiini on dopamiiniagonisti, dopamiiniantagonistien, kuten neuroleptien (esim. fentiatsiinit, butyrofenonit, tioksanteenit), tai metoklopramidin otaksutaan mahdollisesti heikentävän Rotigotine Medical Valley -valmisteen tehoa, ja niiden samanaikaista antoa tulee välttää. Mahdollisten additiivisten vaikutusten takia varovaisuutta tulee noudattaa, kun potilaat käyttävät rauhoittavia lääkkeitä tai muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (esim. bentsodiatsepiinejä, psykoosilääkkeitä, masennuslääkkeitä) tai alkoholia yhdessä rotigotiinin kanssa.

Levodopan ja karbidopan samanaikainen anto rotigotiinin kanssa ei vaikuttanut rotigotiinin farmakokinetiikkaan, eikä rotigotiini vaikuttanut levodopan ja karbidopan farmakokinetiikkaan.

Domperidonin ja rotigotiinin samanaikainen antaminen ei vaikuttanut rotigotiinin farmakokinetiikkaan.

Omepratsolin (CYP2C19-estäjä) samanaikainen antaminen annoksina 40 mg/vrk ei vaikuttanut terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä rotigotiinin farmakokinetiikkaan tai metaboliaan.

Rotigotine Medical Valley saattaa voimistaa levodopan dopaminergisiä häirtavaikutuksia ja aiheuttaa ja/tai pahentaa dyskinesiaa, kuten on kuvattu muidenkin dopamiiniagonistien yhteydessä.

Rotigotiinin (3 mg/24 tuntia) samanaikainen antaminen ei vaikuttanut ehkäisytablettien (0,03 mg etinyyliestradiolia, 0,15 mg levonorgestreeliä) farmakodynamiikkaan eikä farmakokinetiikkaan. Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu muuntyyppisten hormonaalisten ehkäisymenetelmien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi: raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä rotigotiinihoidon aikana.

Raskaus

Rotigotiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoa. Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät viittaa teratogeenisiin vaikutuksiin rotilla ja kaniineilla, mutta sikiötoksisuutta on todettu rotilla ja hiirillä emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Ihmisiin kohdistuvasta mahdollisesta vaarasta ei ole tietoa. Rotigotiinia ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Koska rotigotiini vähentää prolaktiinin eritystä ihmisellä, maidonerityksen odotetaan vähenevän. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa rotigotiinin ja/tai sen metaboliitin/metaboliittien on todettu erittyvän emon maitoon. Koska ihmisistä ei ole tutkimustietoa, imetys on lopetettava.

Hedelmällisyys

Ks. kohdasta 5.3 tiedot hedelmällisyystutkimuksista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rotigotiinilla saattaa olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Rotigotiinilla hoidettavia potilaita, joilla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, on kehoitettava olemaan ajamatta tai ryhtymättä sellaisiin toimiin (esim. koneiden käyttö), joissa heikentynyt tarkkaavaisuus saattaa aiheuttaa heille itselleen tai muille henkilöille vakavia vammoja tai johtaa kuolemaan, kunnes tällaiset toistuvat episodit ja uneliaisuus ovat hävinneet (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.8 Haittavaikutukset

Levottomat jalat -oireyhtymä

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 748:n rotigotiinidepotlaastarihoitoa ja 214:n lumehoitoa saaneen potilaan yhdistettyjen tietojen analyysin perusteella 65,5 %:lla rotigotiinidepotlaastarihoitoa ja 33,2 %:lla lumehoitoa saaneista raportoitiin vähintään yksi haittavaikutus.

Hoidon alussa saattaa esiintyä dopaminergisiä haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia ja oksentelua. Ne ovat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai keskivaikeita ja häviävät, jos hoitoa jatketaan.

Useammalla kuin 10 %:lla rotigotiinidepotlaastarihoitoa saaneista potilaista ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, kiinnityskohdan reaktiot, heikotustilat ja päänsärky.

Tutkimuksissa, joissa laastarin kiinnityskohtaa vaihdeltiin valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti, 34,2 %:lla 748:sta rotigotiinidepotlaastaria käyttävästä potilaasta todettiin laastarin kiinnityskohdan reaktioita. Suurin osa kiinnityskohdan reaktioista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, rajoittui kiinnitysalueelle ja aiheutti rotigotiinidepotlaastarihoidon keskeytymisen 7,2 %:lla kaikista rotigotiinidepotlaastaria käyttävistä potilaista.

Hoidon keskeyttäneiden määrä

Hoidon keskeyttäneiden potilaiden määrää selvitettiin kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joiden kesto vaihteli kolmeen vuoteen saakka. Hoidon keskeyttäneiden tutkittavien prosenttiosuus oli 25–38 % ensimmäisen vuoden aikana, 10 % toisen vuoden aikana ja 11 % kolmannen vuoden aikana. Hoidon tehoa on arvioitava säännöllisesti, ja samalla on arvioitava hoidon turvallisuutta sekä oireiden augmentaatiota.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on edellä mainittujen tutkimusten yhdistetyt tiedot haittavaikutuksista, joita on ilmennyt levottomat jalat -oireyhtymää sairastaneilla potilailla ja markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa seuraavien esiintymistiheyksien mukaisina (niiden potilaiden lukumäärä, joilla haittavaikutusta voidaan odottaa esiintyvän) ryhminä:

hyvin yleinen (> 1/10); yleinen (> 1/100, < 1/10); melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100); harvinainen (> 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys, johon saattaa sisältyä angioedeema, kielen turvotus ja huulten turvotus			
Psyykkiset häiriöt		Nukahtelu-kohtaukset/ äkillinen nukahtelu, sukupuolisen halukkuuden häiriöt ^a (mukaan lukien korostunut seksuaalisuus, sukupuoli-vietin voimistuminen), unettomuus, unihäiriöt, poikkeavat unet, impulssikontrollin häiriöt ^{a,d} (mukaan lukien sairaalloinen pelaaminen, pakonomainen saman toiminnon toistaminen, ahmimis-häiriö/syömishäiriö ^b , pakonomainen ostelu ^c)	Pakko-oireinen häiriö, agitaatio ^d	Aggressiivinen käytös/ aggressio ^b , desorientaatio ^d	Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä ^c , aistihäiriöt ^e (mukaan lukien aistiharha, näköharha, kuuloharha, illuusio), painajaisunet ^e , vainoharhaisuus ^e , sekavuustila ^c , psykoottinen häiriö ^e , harhaluulot ^e , delirium ^e
Hermosto	Päänsärky	Uneliaisuus			Heitehuimaus ^c ,

					tajunnanhäiriöt ^e (mukaanlukien pyörtyminen, vasaalinen pyörtyminen, tajunnanmenetykset), dyskinesiat ^e , asento- huimaus ^e , letargia ^e , kouristelu ^e
Silmät					Näön hämärtyminen ^e , näön heikkeneminen ^e , fotopsia ^e
Kuulo ja tasapainoelin					Kiertohuimaus ^e
Sydän					Sydämentykytys ^e , eteisvärinä ^e , supraventrikulaarinen takykardia ^e
Verisuonisto		Hypertensio	Ortostaattinen hypotensio		Hypotensio ^e
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					Hikka ^e
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu, dyspepsia			Ummetus ^e , suun kuivuminen ^e , vatsakipu ^e , ripuli ^f
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina			Eryteema ^e , voimakas hikoilu ^e , yleistynyt kutina ^e , ihon ärtyminen ^e , kosketusihottuma ^e , yleistynyt ihottuma ^e
Sukupuolielimet ja rinnat					Erektiohäiriö ^e
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kiinnityskohdan ja antopaikan reaktiot ^a	Ärtyneisyys, perifeerinen turvotus			

	(mukaan lukien punoitus, kutina, ärsytys, ihottuma, ihotulehdus, rakkulat, kipu, ekseema, tulehdus, turpoaminen, värinmuutos, näppylät, ekfoliaatio, nokkosihottuma, yliherkkyys), heikotustilat ^a (mukaan lukien väsymys, astenia, huonovointisuus)				
Tutkimukset					Painon aleneminen ^e , kohonneet maksaentsyymit ^e (mukaan lukien ASAT, ALAT, GT), painonnousu ^e , sykkeen kohoaminen ^e , kreatiini-kinaasiarvon suureneminen ^{d,e}
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot					Kaatuminen ^e
Luusto, lihakset ja sidekudos					Rabdomyolyyssi ^e

^a Korkean tason termi

^b Todettu avoimissa kliinisissä tutkimuksissa

^c Todettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen

^d Todettu vuonna 2011 kaksoissokkoutetuista, lumekontrolloiduista tutkimuksista kootussa aineistossa

^e Todettu Parkinsonin tautia sairastaneille potilaille tehdyissä tutkimuksissa

Parkinsonin tauti

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Analyysin mukaan, joka tehtiin lumelääkkeeseen vertailevien kliinisten tutkimusten yhdistetystä aineistosta, jossa 1 307:ää potilasta hoidettiin rotigotiinilaastarilla ja 607:ää lumelääkkeellä, 72,5 % rotigotiinidepotlaastarihoitoa saaneista potilaista ja 58,0 % lumelääkettä saaneista potilaista raportoi ainakin yhden haittavaikutuksen.

Hoidon alussa saattaa esiintyä dopaminergisiä haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia ja oksentelua. Nämä ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja ohimeneviä, vaikka hoitoa jatketaankin.

Haittavaikutuksia, joita on raportoitu yli 10 %:lla rotigotiinidepotlaastareilla hoidetuista potilaista, ovat pahoinvointi, oksentelu, laastarin kiinnityskohdan reaktiot, uneliaisuus, heitehuimaus ja päänsärky.

Tutkimuksissa, joissa laastarin kiinnityskohtaa vaihdeltiin valmisteyhteenvetodan ja pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti, 35,7 %:lla 830:sta rotigotiinidepotlaastaria käyttävästä potilaasta todettiin laastarin kiinnityskohdan reaktioita. Suurin osa kiinnityskohdan reaktioista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, rajoittui kiinnitysalueelle ja aiheutti rotigotiinidepotlaastarihoidon keskeytymisen vain 4,3 %:lla kaikista rotigotiinidepotlaastaria käyttävistä potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on edellä mainittujen tutkimusten yhdistetyt tiedot haittavaikutuksista, joita on ilmennyt Parkinsonin tautia sairastaneilla potilailla ja markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa seuraavien esiintymistiheyksien mukaisina (niiden potilaiden lukumäärä, joilla haittavaikutusta voidaan odottaa esiintyvän) ryhminä: hyvin yleinen (> 1/10); yleinen (> 1/100, < 1/10); melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100); harvinainen (> 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000); tuntematon (koska saata vissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, johon saattaa sisältyä angioedeema, kielen turvotus ja huulten turvotus		
Psyykkiset häiriöt		Aistiharhat ^a (mukaan lukien harhat, näköharhat, kuuloharhat, illuusiot), unettomuus, unihäiriöt, painajaiset, poikkeavat unet, impulssikontrollin häiriöt ^{a,d}	Nukahtelu-kohtaukset/ äkillinen nukahtelu, sukupuolisen halukkuuden häiriöt ^a (mukaan lukien korostunut seksuaalisuus, sukupuoli-vietin voimistu-	Psykoottiset häiriöt, pakko-oireinen häiriö, aggressiivinen käytös/ aggressio ^b , harhaluulot ^d , delirium ^d	Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä ^c

		(mukaan lukien sairaalloinen pelaaminen, pakonomainen saman toiminnon toistaminen, ahmimishäiriö/syömishäiriö ^b , pakonomainen ostelu ^c)	minen), sekavuustila, desorientaatio ^d , agitaatio ^d		
Hermosto	Uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky	Tajunnanhäiriöt ^a (mukaan lukien pyörtyminen, vasovagaalinen pyörtyminen, tajunnanmenetykset), dyskinesia, asento- huimaus, letargia		Kouristelu	Pään kallistuma eteen (antecollis) ^{c,e}
Silmät			Näön hämärtyminen, näön heikkeneminen, fotopsia		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus			
Sydän		Sydämentykytys	Eteisvärinä	Supraventrikulaarinen takykardia	
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio, hypertensio	Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hikka			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Ummetus, suun kuivuminen, dyspepsia	Vatsakipu		Ripuli ^f
Iho ja ihonalainen kudos		Eryteema, voimakas hikoilu, kutina	Yleistynyt kutina, ihon ärtyminen, kosketusihottuma	Yleistynyt ihottuma	

Sukupuoli- elimet ja rinnat			Erektiohäiriö		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kiinnityskohdan ja antopaikan reaktiot ^a (mukaan lukien punoitus, kutina, ärsytys, ihottuma, ihotulehdus, rakkulat, kipu, ekseema, tulehdus, turpoaminen, värinmuutos, näppylät, eksfoliaatio, nokkosihottuma, yliherkkyys)	Perifeerinen turvotus, heikotustilat ^a (mukaan lukien väsymys, astenia, huonovointisuus)		Ärtyneisyys	
Tutkimukset		Painon aleneminen	Kohonneet maksaentsyymit (mukaan lukien ASAT, ALAT, GT), painonnousu, sykkeen kohoaminen, kreatiini-kinaasiarvon suureneminen ^d		
Vammat, myrkytykset ja hoitokompli- kaatiot		Kaatuminen			
Luusto, lihakset ja sidekudos					Rabdomyolyyssi ^e

^a Korkean tason termi

^b Todettu avoimissa kliinisissä tutkimuksissa

^c Todettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen

^d Todettu vuonna 2011 kaksoissokkoutetuista, lumekontrolloiduista tutkimuksista kootussa aineistossa

^e Todettu vain Parkinsonin tautia sairastaneilla potilailla

Molemmat käyttöaiheet

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Äkillinen nukahtelu ja uneliaisuus

Rotigotiiniin on liittynyt uneliaisuutta, mm. liiallista päiväaikaista uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua. Yksittäisissä tapauksissa äkilliset nukahtelut ovat tapahtuneet ajaessa ja aiheuttaneet liikenneonnettomuuksia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.7).

Impulssikontrollin häiriöt

Pelihimoa, lisääntyntä sukupuolista halua, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhmaamista tai ostelua, ahmimista tai pakonomaista syömistä voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien rotigotiini (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Todennäköisimpien haittavaikutusten oletetaan liittyvän dopamiiniagonistin farmakodynaamiseen profiiliin. Näitä ovat muun muassa pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tahattomat liikkeet, aistiharhat, sekavuus, kouristukset ja muut keskushermoston dopaminergisen stimulaation oireet.

Hoito

Dopamiiniagonistien yliannostukselle ei tunneta vasta-ainetta. Yliannostusta epäiltäessä laastarin/laastarien poistamista on harkittava. Laastarin/laastarien poistamisen jälkeen vaikuttavan aineen saanti loppuu ja plasman rotigotiinipitoisuus pienenee nopeasti. Potilasta tulee tarkkailla huolellisesti seuraamalla mm. sydämen sykettä, sydämen rytmiä ja verenpainetta. Yliannostuksen hoito saattaa edellyttää yleisiä tukitoimenpiteitä vitaalitoimintojen ylläpitämiseksi. Dialyysistä ei odotettavasti ole hyötyä, koska rotigotiini ei eliminoidu dialyysissä.

Jos rotigotiinihoito on lopetettava, lopettaminen on tehtävä vähitellen neuroleptioireyhtymän estämiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: parkinsonismilääkkeet, dopamiiniagonistit, ATC-koodi: N04BC09

Rotigotiini on Parkinsonin taudin oireiden ja löydösten sekä levottomat jalat -oireyhtymän hoitoon tarkoitettu nonergoliininen dopamiiniagonisti.

Vaikutusmekanismi

Rotigotiinin myönteisen vaikutuksen Parkinsonin taudissa uskotaan perustuvan caudatum-putamenin D₃-, D₂- ja D₁-reseptoreiden aktivointiin aivoissa.

Rotigotiinin tarkkaa vaikutusmekanismia levottomat jalat -oireyhtymän hoidossa ei tunneta. Rotigotiinin arvellaan vaikuttavan pääasiassa dopamiinireseptoreiden välityksellä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Mitä tulee rotigotiiniin toiminnalliseen aktiivisuuteen dopamiinireseptorien eri alatyypeissä ja näiden jakautumiseen aivoissa, rotigotiinia kuvaillaan D₂- ja D₃-reseptorin agonistiksi, joka vaikuttaa myös D₁-, D₄- ja D₅-reseptoreihin. Muissa kuin dopaminergisissä reseptoreissa rotigotiinilla on osoitettu antagonismia alfa-2B-reseptoreiden suhteen ja agonismia 5HT_{1A}-reseptoreiden suhteen, mutta ei aktiivisuutta 5HT_{2B}-reseptorin suhteen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliiniset tutkimukset levottomat jalat -oireyhtymässä

Rotigotiinin tehoa arvioitiin viidessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa yli 1 400:lla idiopaattista levottomat jalat -oireyhtymää (Restless Legs Syndrome, RLS) sairastavalla. Teho osoitettiin kontrolloiduissa tutkimuksissa hoitoa enintään 29 viikon ajan saaneilla potilailla. Hoidon teho säilyi kuuden kuukauden ajan.

International RLS Rating Scale (IRLS) -pisteiden ja Clinical Global Impression (CGI) osa 1 (sairauden vaikeusaste) -pisteiden muutos lähtötilanteeseen verrattuna oli ensisijainen tehoa mittaava muuttuja. Kummankin ensisijaisen vastemuuttujan osalta havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero annoksilla 1 mg/24 h, 2 mg/24 h ja 3 mg/24 h verrattuna lumelääkkeeseen. Kun keskivaikeaa tai vaikeaa levottomat jalat -oireyhtymää sairastavat potilaat olivat saaneet ylläpitohoitoa kuuden kuukauden ajan, lähtötilanteen IRLS-pisteet olivat parantuneet 30,7 pisteestä 20,7 pisteeseen lumehoidon yhteydessä ja 30,2 pisteestä 13,8 pisteeseen rotigotiinihoidon yhteydessä. Mukautettu keskimääräinen muutos oli -6,5 pistettä (CI_{95%} -8,7; -4,4, p < 0,0001). Lumeryhmässä CGI-I-vaste parantui paljon tai hyvin paljon 43,0 %:lla ja rotigotiiniryhmässä 67,5 %:lla potilaista (ero 24,5 % CI_{95%}: 14,2 %; 34,8 %, p < 0,0001).

Lumekontrolloidussa seitsemän viikkoa kestäneessä tutkimuksessa selvitettiin unipolygrafian muuttujia. Rotigotiini vähensi merkitsevästi jaksoittaista unenaikaista jalkojen liikehdintää (periodic limb movement index, PLMI) 50,9 pisteestä 7,7 pisteeseen verrattuna 37,4 pisteestä 32,7 pisteeseen lumehoidon yhteydessä (p < 0,0001).

Augmentaatio

Kahdessa kuuden kuukauden mittaisessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa kliinisesti merkityksellistä oireiden augmentaatiota todettiin 1,5 %:lla rotigotiinihoitoa saaneista potilaista verrattuna 0,5 %:iin lumehoitoa saaneista potilaista. Kahdessa avoimessa jatkotutkimuksessa seuraavien 12 kuukauden aikana näiden potilaiden osuus oli 2,9 %. Yksikään potilaista ei keskeyttänyt hoitoa oireiden augmentaation vuoksi. Viisi vuotta kestäneessä avoimessa hoitotutkimuksessa oireiden augmentaatiota ilmeni 11,9 %:lla potilaista, jotka saivat levottomat jalat -oireyhtymään hyväksytyä annostusta (1–3 mg/24 h), ja 5,1 %:lla potilaista oireita pidettiin kliinisesti merkittävänä. Tässä tutkimuksessa suurin osa augmentaatiojaksoista ilmeni ensimmäisen ja toisen hoitovuoden aikana. Tutkimuksessa käytettiin myös suurempaa annosta 4 mg/24 h, jota ei ole hyväksytty levottomat jalat -oireyhtymän hoitoon. Tällöin oireita esiintyi useammin.

Parkinsonin tautiin liittyvät kliiniset tutkimukset

Rotigotiinin tehoa idiopaattisen Parkinsonin taudin oireiden ja löydösten hoidossa on tutkittu monikansallisen lääkekehitysprojektin puitteissa, joka koostui neljästä keskeisestä, rinnakkaisesta, satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta lumelääkkeeseen vertailevasta tutkimuksesta, sekä kolmesta tutkimuksesta, joissa tutkittiin Parkinsonin taudin erityispiirteitä.

Kahdessa keskeisessä tutkimuksessa (SP512 osio I ja SP513 osio I) tutkittiin rotigotiinin tehoa idiopaattisen Parkinsonin taudin oireiden ja löydösten hoidossa potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti dopamiiniagonistihoidoa ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet levodopaa tai joilla aiemman levodopahoidon kesto oli ≤ 6 kuukautta. Ensisijainen arvioinnin vastemuuttuja oli *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) -asteikon pisteet päivittäistoiminto-osiosta (*Activities of Daily Living* (ADL), osio II) ja fyysisen toimintakyvyn osiosta (*Motor Examination*, osio III). Teho määritettiin potilaan hoitovasteena, joka puolestaan määritettiin hoitoon vastanneiden määrän (*Responder Rate*) sekä päivittäistoiminto- ja fyysisen toimintakyvyn osioiden absoluuttisten pisteiden yhteissumman paranemisena (UPDRS osiot II + III).

SP512-kaksoisokkotutkimuksen I-osiossa 177 potilasta sai rotigotiinia ja 96 potilasta lumelääkettä. Potilaiden rotigotiini- tai lumelääkeannos säädettiin nostamalla annosta viikoittain 2 mg/24 tuntia alkaen annoksella 2 mg/24 tuntia, enimmäisannoksen ollessa 6 mg/24 tuntia. Kunkin ryhmän potilaat pidettiin suotuisimmalla ylläpitoannoksella 6 kuukautta.

Ylläpito-hoidon lopussa 91 %:lla rotigotiini-ryhmän potilaista suotuisin annos oli suurin sallittu annos eli 6 mg/24 tuntia. 20 %:n paraneminen todettiin 48 %:lla rotigotiinia saaneista potilaista ja 19 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (ero 29 %, CI_{95%} 18 %; 39 %, p < 0,0001). Rotigotiinilla UPDRS (osiot II + III) -pisteet paranivat keskimäärin -3,98 pisteellä (lähtötilanne 29,9 pistettä), kun taas lumeryhmässä todettiin 1,31 pisteen huononeminen (lähtötilanne 30,0 pistettä). Ero oli 5,28 pistettä ja tilastollisesti merkitsevä (p < 0,0001).

SP513-kaksoisokkotutkimuksen I-osiossa 213 potilasta sai rotigotiinia, 227 potilasta sai ropinirolia ja 117 potilasta lumelääkettä. Potilaiden rotigotiiniannos säädettiin 4 viikon aikana nostamalla annosta viikoittain 2 mg/24 tuntia alkaen annoksella 2 mg/24 tuntia, enimmäisannoksen ollessa 8 mg/24 tuntia. Ropiniroliryhmässä potilaiden annos säädettiin 13 viikon aikana, enimmäisannoksen ollessa 24 mg/vrk. Kunkin ryhmän potilaat pidettiin suotuisimmalla ylläpitoannoksella 6 kuukautta. Ylläpito-hoidon lopussa 92 %:lla rotigotiini-ryhmän potilaista suotuisin annos oli suurin sallittu annos eli 8 mg/24 tuntia. 20 %:n paraneminen todettiin 52 %:lla rotigotiinia saaneista potilaista, 68 %:lla ropinirolia saaneista potilaista ja 30 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (rotigotiinin ja lumelääkkeen välinen ero 21,7 %, CI_{95%} 11,1 %; 32,4 %, ropinirolin ja lumelääkkeen välinen ero 38,4 %, CI_{95%} 28,1 %; 48,6 %, ropinirolin ja rotigotiinin välinen ero 16,6 %, CI_{95%} 7,6 %; 25,7 %). UPDRS-pisteiden (osiot II + III) keskimääräinen paraneminen oli 6,83 pistettä (lähtötilanne 33,2 pistettä) rotigotiini-ryhmässä, 10,78 pistettä ropiniroliryhmässä (lähtötilanne 32,2 pistettä) ja 2,33 pistettä lumeryhmässä (lähtötilanne 31,3 pistettä). Kaikki erot vaikuttavien aineiden ja lumelääkkeen välillä olivat tilastollisesti merkitseviä. Tutkimus ei vahvistanut rotigotiinin yhdenvertaista tehoa ropiniroliin nähden.

Myöhemmin tehdyssä avoimessa monikansallisessa monikeskustutkimuksessa (SP824) arvioitiin yön yli tapahtuvan vaihdon siedettävyyttä ropinirolia-, pramipeksolia- tai kabergoliinihoidosta rotigotiinidepotlaastarihoitoon sekä sen vaikutusta idiopaattista Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden oireisiin. 116 potilaan aiempi suun kautta otettava lääkitys vaihdettiin enintään 8 mg/24 tuntia -rotigotiinihoitoon. Potilaista 47 oli saanut ropinirolia enintään 9 mg/vrk, 47 oli saanut pramipeksolia enintään 2 mg/vrk ja 22 oli saanut kabergoliinia enintään 3 mg/vrk. Siirtyminen rotigotiiniin onnistui hyvin ja vähäistä annoksen säätöä (mediaani 2 mg/24 h) tarvittiin vain kahden ropinirolia, viiden pramipeksolia ja neljän kabergoliinia aiemmin saaneen potilaan kohdalla. UPDRS-asteikon I–IV osioissa havaittiin pisteiden paranemista. Turvallisuusprofiili säilyi muuttumattomana aiempiin tutkimuksiin nähden.

Satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa SP825, johon osallistuvilla oli varhaisvaiheessa oleva Parkinsonin tauti, 25 potilasta satunnaistettiin rotigotiini- ja 26 ropiniroliryhmään. Annokset säädettiin molemmissa hoitohaaroissa optimaaliseen annokseen tai enimmäisannokseen, jotka olivat vastaavasti 8 mg/24 h ja 9 mg/vrk. Molemmilla hoidoilla havaittiin paranemista aikaisen aamun motorisiin toimintoihin ja uneen. Neljän viikon ylläpito-hoidon jälkeen motoriset oireet (UPDRS osio III) olivat parantuneet $6,3 \pm 1,3$ pisteellä rotigotiinia saavien ryhmässä ja $5,9 \pm 1,3$ pisteellä ropinirolia saavien ryhmässä. Uni (PDSS) oli parantunut rotigotiinihaarassa $4,1 \pm 13,8$ pisteellä ja ropiniroliahaarassa $2,5 \pm 13,5$ pisteellä. Valmisteiden turvallisuusprofiilit vastasivat toisiaan lukuun ottamatta kiinnityskohdan reaktioita.

Tutkimuksissa SP824 ja SP825, jotka tehtiin varsinaisen vertailevan tutkimuksen jälkeen, rotigotiinin ja ropinirolin osoitettiin vastaavan toisiaan tehon osalta käytettäessä ekvivalentteja annoksia.

Kaksi keskeistä lisätutkimusta (SP650DB ja SP515) tehtiin potilailla, jotka saivat samanaikaisesti levodopahoitoa. Ensisijainen vastemuuttuja oli ”off”-ajan (tuntien) väheneminen. Teho määritettiin potilaan hoitovasteena, joka puolestaan määritettiin hoitoon vastanneiden määrän (*Responder Rate*) ja ”off”-ajan absoluuttisena paranemisena.

Kaksoissokkotutkimuksessa SP650DB 113 potilasta sai rotigotiinia enimmäisannoksen ollessa 8 mg/24 tuntia, 109 potilasta sai rotigotiinia enimmäisannoksen ollessa 12 mg/24 tuntia ja 119 potilasta sai lumelääkettä. Potilaiden rotigotiini- tai lumelääkeannos säädettiin nostamalla annosta viikoittain 2 mg/24 tuntia aloittaen annoksella 4 mg/24 tuntia. Kunkin ryhmän potilaat pidettiin suotuisimmalla ylläpitoannoksella 6 kuukautta. Ylläpito-hoidon lopussa vähintään 30 %:n paraneminen todettiin 57 %:lla rotigotiinia 8 mg/24 tunnissa ja 55 %:lla 12 mg/24 tunnissa saaneista potilaista ja 34 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (vastaavat erot 22 % ja 21 %, CI_{95%} 10 %; 35 % ja 8 %; 33 %, $p < 0,001$ kummallekin rotigotiiniryhmälle). Rotigotiinilla ”off”-aika väheni keskimäärin 2,7 ja 2,1 tuntia, kun taas lumeryhmässä todettiin 0,9 tunnin väheneminen. Erot olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,001$ ja $p = 0,003$).

Kaksoissokkotutkimuksessa SP515 201 potilasta sai rotigotiinia, 200 pramipeksolia ja 100 potilasta lumelääkettä. Potilaiden rotigotiiniannos säädettiin optimaaliseksi nostamalla annosta viikoittain 2 mg/24 tuntia alkaen annoksella 4 mg/24 tuntia, enimmäisannoksen ollessa 16 mg/24 tuntia. Pramipeksoliryhmässä potilaat saivat ensimmäisenä viikkona 0,375 mg ja toisena viikkona 0,75 mg, minkä jälkeen annosta säädettiin edelleen nostamalla sitä viikoittain 0,75 mg suotuisimpaan annokseen asti enimmäisannoksen ollessa 4,5 mg/vrk. Kunkin ryhmän potilaat pidettiin suotuisimmalla ylläpitoannoksella 4 kuukautta. Ylläpito-hoidon lopussa vähintään 30 %:n paraneminen todettiin 60 %:lla rotigotiinia saaneista potilaista, 67 %:lla pramipeksolia saaneista potilaista ja 35 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (rotigotiinin ja lumelääkkeen välinen ero 25 %; CI_{95%} 13 %; 36 %, pramipeksolin ja lumelääkkeen välinen ero 32 %; CI_{95%} 21 %; 43 %, pramipeksolin ja rotigotiinin välinen ero 7 %; CI_{95%} -2 %; 17 %). Rotigotiinilla ”off”-aika väheni keskimäärin 2,5 tuntia, pramipeksolilla 2,8 tuntia ja lumelääkkeellä 0,9 tuntia. Kaikki aktiivisten hoitojen ja lumelääkkeen väliset erot olivat tilastollisesti merkitseviä.

Monikansalliseen kaksoissokkotutkimukseen SP889 osallistui 287 varhaisvaiheen tai pitkälle edennyttä Parkinsonin tautia sairastanutta potilasta, joiden aikaisen aamun motoriset oireet eivät olleet tyydyttävästi hallinnassa. Näistä potilaista 81,5 % sai samanaikaisesti levodopahoitoa. Potilaista 190 sai rotigotiinia ja 97 lumelääkettä. Potilaiden rotigotiini- tai lumelääkeannos titrattiin kahdeksan viikon aikana ihanteelliselle tasolle nostamalla annosta viikoittain 2 mg/24 h, alkaen annoksesta 2 mg/24 h enimmäisannokseen 16 mg/24 h, minkä jälkeen kummankin hoitoryhmän potilaat olivat ylläpito-hoidossa 4 viikon ajan. Hoitotuloksen kaksi ensisijaista mittaria olivat aikaisen aamun motorinen toiminta (jota arvioitiin UPDRS-asteikon osiolla III) ja yöaikaiset unihäiriöt (joita mitattiin modifioidulla Parkinsonin taudin uniasteikolla, PDSS-2:lla). Ylläpito-hoidon lopussa UPDRS:n osiosta III saatu keskimääräinen pistemäärä oli parantunut rotigotiiniryhmässä 7,0 pistettä (lähtötilanteessa 29,6) ja lumeryhmässä 3,9 pistettä (lähtötilanteessa 32,0). PDSS-2:n keskimääräinen kokonaispistemäärä parani rotigotiiniryhmässä 5,9 pistettä (lähtöpistemäärä 19,3) ja lumeryhmässä 1,9 pistettä (lähtöpistemäärä 20,5). Hoitoerot näiden kahden ensisijaisen muuttujan suhteen olivat tilastollisesti merkitseviä ($p = 0,0002$ ja $p < 0,0001$).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kiinnittämisen jälkeen vapautuu rotigotiinia depotlaastarista jatkuvasti, ja se imeytyy ihon läpi. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan, kun laastaria on pidetty 1–2 vuorokautta, ja ne pysyvät vakaina, kun laastari kiinnitetään kerran vuorokaudessa 24 tunniksi. Rotigotiinin plasmakonsentraatio lisääntyy annoksesta riippuvasti annosvälillä 1 mg/24 tuntia – 24 mg/24 tuntia.

Noin 45 % laastarissa olevasta vaikuttavasta aineesta vapautuu iholle 24 tunnissa. Absoluuttinen hyötyosuus depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen on noin 37 %.

Laastarin kiinnityskohdan vaihtelu saattaa aiheuttaa päiväkohtaisia eroja plasmapitoisuuksissa. Erot rotigotiinin hyötyosuudessa vaihtelivat 2 %:n (käsivarren yläosa vs. kylki) ja 46 %:n välillä (olkapää vs. reisi). Ei kuitenkaan ole viitteitä siitä, että tällä olisi oleellista vaikutusta kliiniseen tulokseen.

Jakautuminen

Noin 92 % rotigotiinista sitoutuu *in vitro* plasman proteiineihin. Näennäinen jakautumistilavuus ihmisillä on noin 84 l/kg.

Biotransformaatio

Rotigotiini metaboloituu suuressa määrin. Rotigotiini metaboloituu N-dealkylaation kautta sekä suoran että sekundäärin konjugaation kautta. *In vitro* -tulokset viittaavat siihen, että eri CYP-isoentsyymit kykenevät katalysoimaan rotigotiinin N-dealkylaatiota. Päämetaboliitit ovat kanta-aineen sulfaatteja ja glukuronidikonjugaatteja sekä N-desalkyylimetaboliitteja, jotka ovat biologisesti inaktiivisia. Tiedot metaboliiteista ovat epätäydellisiä.

Eliminaatio

Noin 71 % rotigotiiniannoksesta erittyy virtsaan ja pienempi osa, noin 23 %, erittyy ulosteisiin. Rotigotiinin puhdistuma ihon kautta annon jälkeen on noin 10 l/min, ja sen eliminaation koko puoliintumisaika on 5–7 tuntia. Farmakokineettisen profiilin mukaan rotigotiinilla on kaksivaiheinen eliminaatio, jossa ensimmäinen puoliintumisaika on noin 2–3 tuntia.

Koska laastarin sisältämä lääkeaine imeytyy suoraan ihosta verenkiertoon, ruoalla ja ruoansulatuskanavan sairauksilla ei odoteta olevan mitään vaikutuksia.

Erietyiset potilasryhmät

Koska Rotigotine Medical Valley -hoito aloitetaan pienellä annoksella ja annosta nostetaan vähitellen kliinisen siedettävyyden mukaan suotuisimman terapeuttisen vaikutuksen saavuttamiseksi, annosta ei tarvitse säätää sukupuolen, painon tai iän perusteella.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta tai lievä tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, rotigotiinin plasmapitoisuuksien ei todettu kohoavan oleellisesti. Rotigotine Medical Valley -valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Rotigotiinin konjugaattien ja sen desalkyylimetaboliittien plasmapitoisuudet nousevat munuaisten vajaatoiminnassa. On kuitenkin epätodennäköistä, että nämä metaboliitit aiheuttavat kliinisiä vaikutuksia.

Pediatriset potilaat

Niukkojen farmakokineettisten tietojen perusteella, jotka saatiin, kun levottomat jalat -oireyhtymää sairastaville nuorille (13–17-vuotiaita, n = 24) oli annettu toistuvasti 0,5–3 mg/24 h rotigotiinia, systeeminen altistus rotigotiinille oli sama kuin aikuisilla. Tehosta/turvallisuudesta ei ole riittävästi tietoa, jotta altistuksen ja vasteen suhde pystyttäisiin määrittämään (ks. myös pediatriset tiedot kohdasta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten ja pitkäaikaisen annon toksisuustutkimuksissa pääasialliset vaikutukset liittyivät dopamiiniagonisteille tyypillisiin farmakodynaamisiin vaikutuksiin ja niistä johtuvaan heikentyneeseen prolaktiinin erittymiseen.

Rotigotiinin kerta-annoksen jälkeen oli sitoutumista melaniinia sisältäviin kudoksiin (esim. silmät) todettavissa pigmentillisessä rotassa ja apinassa, mutta se hävisi hitaasti 14 vuorokauden tarkkailujakson aikana.

3 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa albiinorotilla todettiin verkkokalvon degeneraatiota transmissiomikroskoopilla annoksella, joka vastasi mg/m² kehon pinta-alaan suhteutettuna 2,8 kertaa ihmisille suositeltua enimmäisannosta. Vaikutukset olivat korostuneempia naarasrotilla.

Lisätutkimuksia patologisten yksityiskohtien selvittämiseksi ei ole tehty. Yhdessäkään toksikologisessa tutkimuksessa ei ole todettu verkkokalvon degeneroitumista rutiinomaaisesti suoritetuissa histopatologisissa silmätutkimuksissa millään tutkitulla lajilla. Näiden havaintojen merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

Eräässä karsinogeenisuustutkimuksessa kehittyi urosrotilla Leydigin solujen kasvaimia ja hyperplasiaa. Pahanlaatuisia kasvaimia todettiin pääasiassa keskisuuria ja suuria annoksia saaneiden naaraiden kohduissa. Nämä muutokset ovat dopamiiniagonistien yleisesti tunnettuja vaikutuksia rotilla elinikäisen hoidon jälkeen, eikä niillä katsota olevan merkitystä ihmiselle.

Rotigotiinin vaikutusta lisääntymiseen on tutkittu rotilla, kaniineilla ja hiirillä. Rotigotiini ei ollut teratogeeninen millään näistä kolmesta lajista, mutta se oli sikiötoksinen rotilla ja hiirillä emolle toksisilla annoksilla. Rotigotiini ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, mutta heikensi selvästi rotilla ja hiirillä naaraiden hedelmällisyyttä johtuen vaikutuksista prolaktiinitasoihin, jotka ovat erityisen merkityksellisiä jyrssiöillä.

Rotigotiini ei aiheuttanut geenimutaatioita Amesin testissä, mutta se osoitti vaikutuksia metabolisesti aktivoitussa hiiren *in vitro* -lymfoomakokeessa ja heikompia vaikutuksia ilman metabolista aktivointia. Tämän mutageenisen vaikutuksen voidaan katsoa liittyvän rotigotiinin klastogeeniseen vaikutukseen. Tätä vaikutusta ei ole *in vivo* vahvistettu hiiren mikrotumakokeessa eikä rotan UDS (*Unscheduled DNA Synthesis*)-kokeessa. Koska vaikutus oli kutakuinkin samansuuntainen solujen heikentyneen suhteellisen kokonaiskasvun kanssa, se saattaa johtua aineen sytotoksisesta vaikutuksesta. Siitä syystä tämän yhden positiivisen *in vitro* -mutageenisuuskokeen merkitystä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Taustakalvo:

pigmentoitu polyeteeni, höyrystetyllä alumiinilla päällystetty polyesteri, oranssi painomuste

Matriksikerros, joka sisältää vaikuttavan aineen:

tokoferoli

parafiini

povidoni K90

silikoniliima

Suojakalvo:

fluorisilikonilla päällystetty polyesterikalvo

Peitekalvo:

fluorisilikonilla päällystetty polyesterikalvo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Avattava suojapussi: Yksi puoli koostuu eteenikopolymeeristä (sisin kerros), alumiinikalvosta, pienitiheyksisestä polyeteenikalvosta ja paperista; toinen puoli koostuu polyeteenistä (sisin kerros), alumiinista, eteenikopolymeeristä ja paperista.

Pakkaus sisältää 7, 14, 28, 30 tai 84 (monipakkaus, jossa on 3 x 28) depotlaastaria, jotka on yksittäispakattu suojapusseihin.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käytön jälkeen laastari yhä sisältää vaikuttavaa ainetta. Poistamisen jälkeen laastari tulee taittaa kahtia kiinnittyvä pinta sisäänpäin niin, että matriksikerros jää piiloon, asettaa alkuperäiseen suojaussiin ja sen jälkeen hävittää. Käytetyt tai käyttämättömät laastarit tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti tai palauttaa apteekkiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2 mg/24 h: 43742

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.9.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rotigotine Medical Valley 2 mg/24 timmar depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje plåster frisätter 2 mg rotigotin per 24 timmar. Varje plåster på 9,2 cm² innehåller 3,68 mg rotigotin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster.

Tunt, av matrixtyp, rektangulärt plåster med rundade hörn. Utsidan av det yttre skiktet är beige färgad och försedd med texten ”Rotigotine 2 mg/24 h”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Restless legs-syndrom

Rotigotine Medical Valley är indicerat för symtomatisk behandling av måttligt till svårt idiopatiskt restless legs-syndrom (RLS) hos vuxna.

Parkinsons sjukdom

Rotigotine Medical Valley är indicerat som monoterapi (dvs utan L-dopa) för behandling av symtom vid tidigt stadium av idiopatisk Parkinsons sjukdom eller i kombination med L-dopa, dvs under hela sjukdomsförloppet fram till sena stadier, när effekten av L-dopa avtar eller blir ojämn och fluktuationer i den terapeutiska effekten uppträder (dosglapp eller ”on-off”-fenomen).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosrekommendationerna motsvarar nominell dos.

Restless legs-syndrom

En initial dos om 1 mg/24 timmar bör ges 1 gång dagligen. Beroende på det individuella patientsvaret kan dosen ökas med 1 mg/24 timmar varje vecka till en maximal dos om 3 mg/24 timmar. Behovet av fortsatt terapi bör utvärderas var 6:e månad.

Parkinsons sjukdom

Dosering till patienter med Parkinsons sjukdom i tidigt stadium:

Behandlingen bör inledas med en daglig enkeldos om 2 mg/24 timmar och sedan trappas upp stegvis med 2 mg/24 timmar i veckan till en effektiv dos om upp till maximalt 8 mg/24 timmar.

Hos vissa patienter kan 4 mg/24 timmar vara en effektiv dos. För de flesta patienter uppnås effektiv dos inom 3 eller 4 veckor vid doser om 6 mg/24 timmar respektive 8 mg/24 timmar.

Maximal dos är 8 mg/24 timmar.

Dosering till patienter med Parkinsons sjukdom i framskridet stadium med fluktuationer:

Behandlingen bör inledas med en daglig enkeldos om 4 mg/24 timmar och sedan trappas upp stegvis med 2 mg/24 timmar i veckan till en effektiv dos om upp till maximalt 16 mg/24 timmar. 4 mg/24 timmar eller 6 mg/24 timmar kan vara en effektiv dos hos vissa patienter. För de flesta patienter uppnås en effektiv dos inom 3 till 7 veckor vid doser om 8 mg/24 timmar, upp till en maximal dos om 16 mg/24 timmar.

Vid doser som är större än 8 mg/24 timmar kan flera plåster användas för att uppnå önskad dos, t ex kan 10 mg/24 timmar uppnås genom att ett plåster med 6 mg/24 timmar kombineras med ett plåster med 4 mg/24 timmar.

Rotigotine Medical Valley appliceras en gång om dagen. Plåstret bör appliceras vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Plåstret bör sitta kvar på huden i 24 timmar och därefter bytas ut mot ett nytt plåster som appliceras på ett annat ställe.

Om patienten glömmer att applicera plåstret vid den vanliga tiden på dagen eller om plåstret lossnar, bör ett nytt plåster appliceras och få sitta kvar under återstoden av dygnet.

Utsättning av behandling

Restless legs-syndrom

Rotigotine Medical Valley bör trappas ned gradvis. Dygnsdosen bör minskas i steg om 1 mg/24 timmar, helst med dosminskning varannan dag till dess att Rotigotine Medical Valley är helt utsatt (se avsnitt 4.4). Med denna procedur har inga rebound-effekter observerats (förvärring av symtom utöver initial intensitet, efter utsättning av behandling).

Parkinsons sjukdom

Rotigotine Medical Valley bör trappas ned gradvis. Dygnssdosen bör minskas i steg om 2 mg/24 timmar, helst med dosminskning varannan dag till dess att Rotigotine Medical Valley är helt utsatt (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Dosen behöver inte justeras hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med gravt nedsatt leverfunktion, vilket kan resultera i lägre rotigotin-clearance. Rotigotin har inte undersökts i denna patientgrupp. Dosreduktion kan vara nödvändig vid försämring av leverfunktionen.

Nedsatt njurfunktion

Dosen behöver inte justeras hos patienter med lätt till allvarligt nedsatt njurfunktion, inklusive de som behöver dialys. Övontad ackumulering av rotigotin-nivåer kan också inträffa vid akut försämring av njurfunktionen (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för rotigotin hos barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Nuvarande tillgängliga data finns beskrivna i avsnitt 5.2 men inga dosrekommendationer hos barn med RLS kan ges.

Det finns ingen relevant användning av Rotigotine Medical Valley i den pediatrika populationen vid Parkinsons sjukdom.

Administreringssätt

Rotigotine Medical Valley är till för transdermal användning.

Plåstret bör appliceras på ren, torr, intakt, frisk hud på buken, låren, höfterna, flankerna, axlarna eller överarmarna. Plåstret bör inte appliceras en gång till på samma ställe inom 14 dagar. Rotigotine Medical Valley bör inte appliceras på hud som är röd, irriterad eller skadad (se avsnitt 4.4).

Användning och hantering

Varje plåster är förpackat i en dospåse och bör fästas på huden så fort dospåsen har öppnats. Halva skyddsfilm dras av och den klibbiga sidan av plåstret placeras på och pressas mot huden. Den andra halvan av plåstret viks bakåt och den resterande skyddsfilm dras av. Den klibbiga sidan av plåstret bör inte vidröras. Plåstret ska pressas mot huden med handflatan i cirka 30 sekunder så att det fäster ordentligt.

Plåstret bör inte klippas i bitar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Magnetisk resonanstomografi eller elkonvertering (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Om en patient med Parkinsons sjukdom uppvisar otillräckligt svar vid behandling med rotigotin, kan byte till en annan dopaminagonist eventuellt ge ytterligare förbättring (se avsnitt 5.1).

Båda indikationer:

Magnetisk resonanstomografi och elkonvertering

Rotigotine Medical Valley-plåstrets yttre skikt innehåller aluminium. För att undvika brännskador måste Rotigotine Medical Valley tas bort om patienten ska genomgå magnetisk resonanstomografi (MRT) eller elkonvertering.

Ortostatisk hypotension

Det är känt att dopaminagonister sätter ned den systemiska regleringen av blodtrycket, vilket medför postural/ortostatisk hypotension. Sådana biverkningar har också observerats under behandling med rotigotin, men incidensen var jämförbar med den som observerades hos placebobehandlade patienter. Kontroll av blodtrycket rekommenderas, särskilt i början av behandlingen, på grund av den generella risk för ortostatisk hypotension som är associerad med dopaminerg behandling.

Synkope

I kliniska studier med rotigotin har synkope observerats med en frekvens som var jämförbar med den som observerades hos patienter som fick placebo. Eftersom patienter med kliniskt relevant kardiovaskulär sjukdom exkluderades i dessa studier bör patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom tillfrågas om symtom på synkope och presynkope.

Plötsliga sömnnattacker och somnolens

Rotigotin har associerats med somnolens och plötsliga sömnnattacker. Plötsliga sömnnattacker under dagliga aktiviteter, ibland utan att patienten har märkt några varningstecken, har rapporterats. Förskrivare bör löpande bedöma patienter för dåsighet eller sömnighet, eftersom patienterna kanske inte uppger dåsighet eller sömnighet annat än på en direkt fråga. Dosminskning eller utsättande av behandlingen bör övervägas noggrant.

Störd impuls kontroll och andra relaterade störningar

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll och relaterade störningar inklusive dopaminergt dysregleringssyndrom. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom rotigotin. Hos vissa patienter observerades dopaminergt dysregleringssyndrom under behandling med rotigotin. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Malignt neuroleptiskt syndrom

Symtom som tyder på malignt neuroleptiskt syndrom har rapporterats vid abrupt utsättande av dopaminerg behandling. Därför rekommenderas nedtrappning av behandlingen (se avsnitt 4.2).

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist

Symtom som tyder på utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (t.ex. smärta, trötthet, depression, svettning och ångest) har rapporterats vid abrupt utsättande av dopaminerg behandling. Därför rekommenderas nedtrappning av behandlingen (se avsnitt 4.2).

Onormalt tankemönster och beteende

Onormalt tankemönster och beteende har rapporterats och kan bestå av olika manifestationer såsom paranoida föreställningar, vanföreställningar, hallucinationer, förvirring, psykosliknande beteende, desorientering, aggressivt beteende, agitation och delirium.

Fibroskomplikationer

Fall av retroperitoneal fibros, pulmonella infiltrat, pleurautgjutning, pleural förtjockning, perikardit och hjärtkläffsjukdom har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med dopaminerga ergotderivat. Dessa komplikationer kan försvinna när behandlingen sätts ut, men det är inte alltid som de försvinner helt. Dessa biverkningar anses visserligen vara relaterade till dessa substansers ergolinstruktur, men det är inte känt om dopaminagonister av icke-ergottyp kan orsaka samma biverkningar.

Neuroleptika

Neuroleptika givna som antiemetika bör inte ges till patienter som tar dopaminagonister (se även avsnitt 4.5).

Oftalmologiska kontroller

Oftalmologiska kontroller bör genomföras regelbundet eller om synrubbingar uppträder.

Värme

Området där plåstret appliceras bör inte utsättas för extern värme (starkt solljus, värmedynor och andra värmekällor som bastu, heta bad).

Reaktioner i applikationsområdet

Hudreaktioner i applikationsområdet kan förekomma och är vanligen av lätt eller måttligt art. Det rekommenderas att applikationsstället byts dagligen (t ex från höger till vänster sida och från överkroppen till underkroppen). Samma applikationsställe bör inte användas två gånger inom 14 dagar. Om reaktioner uppträder på applikationsstället och kvarstår i mer än några dagar eller långvarigt, om reaktionen förvärras, eller om hudreaktionen breder ut sig utanför applikationsstället, bör riskerna vägas mot fördelarna för den enskilda patienten.

Om depotplåstret framkallar hudutslag eller hudirritation, bör direkt solljus mot området undvikas till dess att huden har läkt eftersom exponering kan leda till förändring av hudfärgen.

Om en generaliserad hudreaktion (t ex allergiskt utslag, inklusive erytematösa, makulösa, papulösa utslag eller pruritus) observeras i samband med användningen av Rotigotine Medical Valley, måste Rotigotine Medical Valley sättas ut.

Perifert ödem

I kliniska studier på patienter med Parkinsons sjukdom förblev den 6-månadersspecifika andelen av perifert ödem cirka 4% under hela observationstiden upp till 36 månader. Perifert ödem har även observerats i kliniska studier på patienter med RLS.

Har observerats hos patienter med Parkinsons sjukdom

Dopaminerga biverkningar

Incidensen av vissa dopaminerga biverkningar, som hallucinationer, dyskinesi och perifert ödem, är generellt högre vid kombination med L-dopa hos patienter med Parkinsons sjukdom. Detta ska beaktas vid förskrivning av rotigotin.

Dystoniska reaktioner

Dystoniska reaktioner, inklusive dystoni, onormal kroppsställning, torticollis och pleurotonus (Pisa-syndrom) har tidvis rapporterats hos patienter med Parkinsons sjukdom efter insättning eller stegvis dosökning av rotigotin. Även om dystoniska reaktioner kan vara ett symptom på Parkinsons sjukdom, har symptomen hos vissa av dessa patienter förbättrats efter minskning eller utsättning av rotigotin. Om en dystonisk reaktion inträffar ska den dopaminerga läkemedelsregimen gås igenom och en justering av rotigotindosen övervägas.

Har observerats hos patienter med restless legs-syndrom

Förstärkning av symtomen

Förstärkning av symtomen kan förekomma hos patienter med restless legs-syndrom. Förstärkningen innebär att symtomen börjar tidigare under kvällen (eller till och med under eftermiddagen), en ökning av svårighetsgraden av symtomen och en spridning av symtomen till andra kroppsdelar. I kliniska långtidsstudier med rotigotin uppträdde majoriteten av förstärkningsepisoderna under första och andra året av behandlingen. Doser högre än inom det godkända dosintervallet för RLS bör undvikas eftersom detta kan leda till högre frekvens av symtomförstärkning (se avsnitt 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom rotigotin är en dopaminagonist, kan dopaminantagonister, som neuroleptika (t ex fenotiaziner, butyrofenoner, tioxantener) och metoklopramid, antas minska effekten av Rotigotine Medical Valley. Samtidig administrering bör därför undvikas. På grund av möjliga additiva effekter bör försiktighet iaktas när patienter använder sedativa läkemedel eller andra CNS-depressiva läkemedel (t ex bensodiazepiner, antipsykotika, antidepressiva) eller alkohol i kombination med rotigotin.

Samtidig administrering av L-dopa och karbidopa med rotigotin hade ingen effekt på rotigotins farmakokinetik. Rotigotin hade inte heller någon effekt på L-dopas eller karbidopas farmakokinetik.

Samtidig administrering av domperidon och rotigotin påverkade inte farmakokinetiken av rotigotin.

Samtidig administrering av omeprazol (CYP2C19-hämmare) i doser om 40 mg/dygn påverkade inte farmakokinetik eller metabolism av rotigotin hos friska försökspersoner.

Samtidig administrering kan förstärka L-dopas dopaminerga biverkningar och orsaka och/eller förvärra föreliggande dyskinesi, på samma sätt som beskrivs för andra dopaminagonister.

Administrering av rotigotin (3 mg/24 timmar) påverkade inte farmakodynamik eller farmakokinetik av samtidigt administrerade orala antikonceptiva (0,03 mg etinylestradiol, 0,15 mg levonorgestrel). Interaktioner med andra hormonella antikonceptiva har inte undersökts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor, preventivmetoder hos kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod för att förhindra graviditet under behandling med rotigotin.

Graviditet

Tillförlitliga data från behandling av gravida kvinnor med rotigotin saknas. Djurstudier visar inte på några teratogena effekter hos råttor och kanin medan embryotoxicitet observerades hos råttor och mus vid för moderna toxiska doser (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Rotigotin bör inte användas under graviditet.

Amning

Eftersom rotigotin minskar prolaktinsekretionen hos människa är en hämning av bröstmjölsproduktionen att förvänta. Studier på råttor har visat att rotigotin och/eller dess metabolit(er) utsöndras i modersmjölk. Amning bör undvikas under behandling med Rotigotine Medical Valley.

Fertilitet

För information om fertilitetsstudier se avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rotigotin kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som behandlas med rotigotin och som drabbas av somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att de inte får köra eller utöva aktiviteter (t ex använda maskiner) vid vilka nedsatt vakenhet kan utsätta dem själva eller andra för allvarlig skada eller dödsfall, förrän sådana återkommande sömnattacker och somnolens har upphört (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.8 Biverkningar

Restless legs-syndrom

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Baserat på en analys av poolade, placebokontrollerade kliniska studier på totalt 748 patienter behandlade med rotigotin depotplåster och 214 placebobehandlade patienter, rapporterade 65,5 % av patienterna på rotigotin depotplåster och 33,2 % av patienterna på placebo minst en biverkning.

I början av behandlingen kan dopaminerga biverkningar, som illamående och kräkningar uppträda. Dessa är vanligen lätta till måttliga och övergående även om behandlingen fortsätter.

Biverkningar som rapporterades av fler än 10 % av de patienter som behandlades med rotigotin depotplåster var illamående, reaktioner på applikationsstället, asteniska tillstånd och huvudvärk.

I studier där applikationsstället byttes enligt anvisningarna i produktresumén och bipacksedeln, drabbades 34,2 % av de 748 patienter som använde rotigotin depotplåster av reaktioner på applikationsstället. Huvudparten av reaktionerna på applikationsstället var lätta till måttliga, begränsade till applikationsstället och ledde till utsättande av rotigotin depotplåster hos 7,2 % av patienterna.

Frekvens av avbrytande av behandlingen

Frekvensen av avbrytande av behandlingen studerades i 3 kliniska studier som varade upp till 3 år. Andelen patienter som avbröt behandlingen var 25-38 % under det första året, 10 % det andra året och 11 % det tredje året. Utvärdering av effekten bör ske med jämna mellanrum tillsammans med utvärdering av säkerheten, inklusive förstärkning av symtomen.

Tabell över biverkningar

Följande tabell tar upp de rapporterade biverkningarna i ovannämnda poolade studier på patienter med restless legs-syndrom och från erfarenhet efter marknadsintroduktion. Inom organsystemen listas biverkningarna under rubriker som anger frekvens (antal patienter som förväntas uppleva en biverkning) enligt följande indelning: mycket vanliga: ($\geq 1/10$); vanliga: ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga: ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta: ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighet, som kan inkludera angioödem, tungödem och läppödem			
Psykiatriska tillstånd		Sömnattacker/plötslig insomning, sexuella störningar ^a (inklusive hypersexualitet, ökad libido), insomnia, sömnstörningar, abnorma drömmar, störd impuls kontroll ^{a,d} (inklusive patologiskt spelberoende, stereotypi/tvångsbeteende, hetsätning/ätstörning ^b , tvångsmässigt köpbeteende ^c)	Tvångs-syndrom, agitation ^d	Aggressivt beteende/aggression ^b , des-orientering ^d	Dopaminergt dysreglerings-syndrom ^c , perceptions-rubbningar ^e (inklusive hallucinationer, syn-hallucinationer, hörsel-hallucinationer, illusion), mardrömmar ^e , paranoia ^e , förvirrings-tillstånd ^e , psykotiska rubbningar ^e , van-föreställning ^e , delirium ^e
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Somnolens			Yrsel ^e , medvetandestörningar, ospecificerade ^e (inklusive synkope, vasovagal synkope, medvetlöshet), dyskinesi ^e , postural yrsel ^e , letargi ^e , krampanfall ^e
Ögon					Dimsyn ^e , synnedsättning ^e , fotopsi ^e
Öron och balansorgan					Vertigo ^e
Hjärtat					Palpitationer ^e , förmaksflimmer ^e , supraventrikulär takykardi ^e
Blodkär		Hypertension	Ortostatisk hypotension		Hypotension ^e
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					Hicka ^e

Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar, dyspepsi			Förstoppning ^c , muntorrhet ^c , buksmärtor ^c , diarré ^c
Hud och subkutan vävnad		Pruritus			Erytem ^e , hyperhidros ^c , generaliserad pruritus ^c , hudirritation ^c , kontaktdermatit ^c , generaliserat hudutslag ^c
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Erekttil dysfunktion ^c
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner på applikationsstället ^a (inklusive erytem, pruritus, irritation, utslag, dermatit, vesikler, smärta, eksem, inflammation, svullnad, missfärgning, papler, exfoliering, urtikaria, överkänslighet), asteniska tillstånd ^a (inklusive trötthet, kraftlöshet, sjukdomskänsla)	Irritabilitet, perifert ödem			
Undersökningar och provtagningar					Viktminskning ^c , ökning av leverenzym (inklusive ASAT, ALAT, GGT), viktökning ^c , ökad hjärtfrekvens ^c , förhöjt CPK ^{d,e}
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer					Falltendens ^c
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Rabdomyolys ^c

^a Överordnad term

^b Har observerats i öppna studier

^c Har observerats efter godkännandet

^d Har observerats vid sammanslagning av data från dubbelblinda, placebokontrollerade studier 2011

^e Har observerats i studier utförda på patienter med Parkinsons sjukdom

Parkinsons sjukdom

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Baserat på en analys av poolade, placebokontrollerade kliniska studier på totalt 1 307 patienter behandlade med rotigotin depotplåster och 607 placebobehandlade patienter, rapporterade 72,5 % av patienterna med rotigotin depotplåster och 58,0 % av patienterna på placebo minst en biverkning.

I början av behandlingen kan dopaminerga biverkningar, som illamående och kräkningar uppträda. Dessa är vanligen lätta till måttliga och övergående även om behandlingen fortsätter. Biverkningar som rapporterades av fler än 10 % av de patienter som behandlades med rotigotin depotplåster var illamående, kräkningar, reaktioner på applikationsstället, somnolens, yrsel och huvudvärk.

I studier där applikationsstället byttes enligt anvisningarna i produktresumén och bipacksedeln, drabbades 35,7 % av de 830 patienter som använde rotigotin depotplåster av reaktioner på applikationsstället. Huvudparten av reaktionerna vid applikationsstället var lätta till måttliga, begränsade till applikationsstället och ledde till utsättande av behandlingen med rotigotin depotplåster hos endast 4,3 % av alla patienter som fick rotigotin depotplåster.

Tabell över biverkningar

Följande tabell tar upp de rapporterade biverkningarna i ovannämnda poolade studier på patienter med Parkinsons sjukdom och från erfarenhet efter marknadsintroduktion. Inom organsystemen listas biverkningarna under rubriker som anger frekvens (antal patienter som förväntas uppleva en biverkning) enligt följande indelning: mycket vanliga: ($\geq 1/10$); vanliga: ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga: ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta: ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta: ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighet, som kan inkludera angioödem, tungödem och läppödem		
Psykiatriska tillstånd		Perceptionsrubbingar ^e (inklusive hallucinationer, synhallucinationer, hörselhallucinationer, illusion), insomni, sömnstörningar, mardrömmar ^e , abnorma drömmar, störd impuls kontroll ^{a,d} (inklusive patologiskt spelberoende, stereotypi/tvångsbeteende, hetsätning/	Sömnattacker/plötslig insomning, sexuella störningar ^a (inklusive hypersexualitet, ökad libido), konfusion, desorientering ^d , agitation ^d	Psykotiska rubbingar ^e , tvångssyndrom, aggressivt beteende/aggression ^b , vanföreställning ^e , delirium ^e	Dopaminergt dysregleringsyndrom ^c

		ätstörning ^b , tvångsmässigt köp beteende ^c)			
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, yrsel, huvudvärk	Medvetande- störningar, ospecificerade ^a (inklusive synkope, vasovagal synkope, medvetlöshet), dyskinesi ^c , postural yrsel, letargi,		Krampanfall	Framåtböjning av huvudet (dropped head syndrome) ^{c,e}
Ögon			Dimsyn, synnedsätt- ning, fotopsi		
Öron och balansorgan		Vertigo			
Hjärtat		Palpitationer	Förmaksflimmer	Supraventrikulär takykardi	
Blodkärl		Ortostatisk hypotension, hypertension	Hypotension		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hicka			
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Förstoppning, muntorrhet, dyspepsi	Buksmärtor		Diarré ^c
Hud och subkutan vävnad		Erytem, hyperhidros, pruritus	Generaliserad pruritus, hudirritation, kontaktdermatit	Generaliserat hudutslag ^c	
Reproduktions- organ och bröstkörtel			Erektill dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Reaktioner på applikations- och instillations- stället ^a (inklusive erytem, pruritus, irritation, utslag, dermatit, vesikler, smärta, eksem, inflammation, svullnad, missfärgning, papler, exfoliering, urtikaria, överkänslighet),	Perifert ödem, asteniska till- stånd ^a (inklusive trötthet, kraftlöshet, sjukdomskänsla)		Irritabilitet	

Undersökningar och provtagningar		Viktminskning	Ökning av leverenzymmer (inklusive ASAT, ALAT, GGT), viktökning, ökad hjärtfrekvens, förhöjt CPK ^d .		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Falltendens			
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Rabdomyolys ^e

^a Överordnad term

^b Har observerats i öppna studier

^c Har observerats efter godkännandet

^d Har observerats vid sammanslagning av data från dubbelblinda, placebokontrollerade studier 2011

^e Har endast observerats hos patienter med Parkinsons sjukdom

Båda indikationerna

Beskrivning av utvalda biverkningar

Plötsliga sömnnattacker och somnolens

Rotigotin har associerats med somnolens, inklusive överdriven somnolens under dagtid och plötsliga episoder med sömnnattacker. I enstaka fall har ”plötsliga sömnnattacker” inträffat under bilkörning och orsakat trafikolyckor (se även avsnitt 4.4 och 4.7).

Störd impulskontroll

Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom rotigotin (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

De mest sannolika biverkningarna är de som är relaterade till dopaminagonisters farmakodynamiska profil, dvs illamående, kräkningar, hypotoni, ofrivilliga rörelser, hallucinationer, konfusion, krampanfall och andra tecken på central dopaminerg stimulans.

Behandling

Det finns ingen känd antidot vid överdosering av dopaminagonister. Vid misstänkt överdosering ska avlägsnande av plåstret övervägas eftersom tillförseln av den aktiva substansen upphör och

rotigotinnivåerna i plasma snabbt sjunker när plåstret har tagits bort. Patienten bör övervakas noga, inklusive hjärtfrekvens, hjärtrytm och blodtryck.

Behandling av överdosering kan kräva allmänna understödande åtgärder för att upprätthålla vitala funktioner. Eftersom rotigotin inte elimineras med dialys, förväntas ingen positiv effekt av dialys.

Om det är nödvändigt att avsluta behandlingen med rotigotin ska detta ske gradvis för att förebygga maligt neuroleptiskt syndrom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, dopaminagonister; ATC-kod: N04BC09

Rotigotin är en icke-ergolin dopaminagonist för behandling av tecken och symtom på Parkinsons sjukdom och restless legs-syndrom.

Verkningsmekanism

Den gynnsamma effekten av rotigotin på Parkinsons sjukdom beror troligtvis på aktivering av D3-, D2- och D1-receptorer i hjärnans nucleus caudatus och putamen.

Den exakta verkningsmekanismen för rotigotin på RLS är okänd. Rotigotin antas kunna utöva sin effekt huvudsakligen via dopaminreceptorer.

Farmakodynamisk effekt

Gällande den funktionella aktiviteten på de olika receptorundergrupperna och deras distribution i hjärnan, är rotigotin en D2- och D3-receptoragonist med effekt även på D1-, D4- och D5-receptorer. För ickedopaminerga receptorer visade rotigotin antagonism för alfa2B-receptorn och agonism för 5HT1A-receptorn, men ingen aktivitet på 5HT2B-receptorn.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier på restless legs-syndrom

Effekten av rotigotin utvärderades i 5 placebokontrollerade studier med mer än 1400 patienter med idiopatiskt restless legs-syndrom (RLS). Effekt visades i kontrollerade studier på patienter som behandlats i upp till 29 veckor. Effekten kvarstod under en 6-månadersperiod.

De primära effektparametrarna var förändring från utgångsvärdet enligt ”International RLS Rating Scale” (IRLS) och CGI-punkt 1 (sjukdomens svårighetsgrad). För båda dessa primära endpoints var skillnaderna statistiskt signifikanta för doserna 1 mg/24 timmar, 2 mg/24 timmar och 3 mg/24 timmar jämfört med placebo. Efter 6 månaders underhållsbehandling av patienter med måttligt till svårt RLS förbättrades IRLS-poängen från utgångsvärdet 30,7 till 20,7 för placebo och från 30,2 till 13,8 för rotigotin. Justerad genomsnittlig skillnad var -6,5 poäng (KI_{95%} -8,7; -4,4, p<0,0001). CGI-svarsfrekvens (mycket bättre, väldigt mycket bättre) var 43 % och 67,5 % för placebo respektive rotigotin (skillnad 24,5 % KI_{95%}; 14,2%; 34,8%, p<0,0001).

I en placebokontrollerad 7-veckors studie undersöktes polysomnografiska parametrar. Rotigotin minskade signifikant antalet periodiska benrörelser från 50,9 till 7,7 jämfört med 37,4 till 32,7 för placebo (p<0,0001).

Förstärkning av symtomen

I två 6-månaders, dubbelblinda, placebokontrollerade studier observerades kliniskt relevant förstärkning hos 1,5 % av patienter behandlade med rotigotin jämfört med 0,5 % av dem som fick placebo. I två öppna uppföljningsstudier under följande 12 månader var frekvensen av kliniskt relevant förstärkning 2,9 %. Ingen av dessa patienter avbröt behandlingen på grund av förstärkning. I en öppen 5-års-studie uppträdde förstärkning hos 11,9 % av patienter behandlade med godkänd dosering för RLS (1-3 mg/24 timmar) och 5,1 % betraktades som kliniskt signifikant. I denna studie uppträdde majoriteten av förstärkningsepisoderna under första och andra året av behandlingen. Dessutom

användes i denna studie också en högre dos på 4 mg/24 timmar som inte är godkänd för RLS och denna ledde till högre frekvens av symtomförstärkning.

Kliniska studier på Parkinsons sjukdom

Rotigotins effektivitet vid behandling av symtomen vid idiopatisk Parkinsons sjukdom utvärderades i ett multinationellt program för läkemedelsutveckling bestående av fyra pivotala, randomiserade, dubbelblinda placebokontrollerade studier med parallella grupper och tre studier som undersökte specifika aspekter av Parkinsons sjukdom.

Två pivotala studier (SP512 Del I och SP513 Del I) som undersökte rotigotins effektivitet vid behandling av symtomen på idiopatisk Parkinsons sjukdom utfördes på patienter som inte fick samtidig behandling med någon dopaminagonist och som antingen inte tidigare hade behandlats med L-dopa eller som tidigare hade behandlats med L-dopa kortare tid än 6 månader. Den primära effektvariabeln var poängen för ADL-komponenten (allmänna dagliga livsfunktioner) (del II) plus komponenten för motorisk funktion (del III) i UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*). Effekten utvärderades på grundval av patienternas behandlingssvar mätt som responders och absolut förbättring av den sammanlagda poängen för ADL och för motorisk funktion (UPDRS del II+III).

I den dubbelblinda studien SP512 Del I fick 177 patienter rotigotin och 96 patienter fick placebo. Patienterna titrerades till sina respektive optimala doser av rotigotin respektive placebo i steg om 2 mg/24 timmar i veckan, med start vid 2 mg/24 timmar och upp till en maximal dos på 6 mg/24 timmar. Patienterna i båda behandlingsgrupperna kvarstod på sina respektive optimala doser i 6 månader.

Vid slutet av underhållsbehandlingen var den maximalt tillåtna dosen, dvs 6 mg/24 timmar, optimal dos hos 91 % av patienterna i rotigotinarmen. En förbättring om 20 % observerades hos 48 % av de patienter som fick rotigotin och hos 19 % av de patienter som fick placebo (skillnad 29 %, $KI_{95\%}$ 18%; 39%, $p < 0,0001$). Med rotigotin var den genomsnittliga förbättringen av UPDRS-poängen (del II och III) -3,98 poäng (studiestart 29,9 poäng) medan det observerades en försämring om 1,31 poäng (studiestart 30,0 poäng) i den placebobehandlade armen. Skillnaden var 5,28 poäng och statistiskt signifikant ($p < 0,0001$).

I den dubbelblinda studien SP513 Del I fick 213 patienter rotigotin, 227 fick ropinirol och 117 patienter fick placebo. Patienterna titrerades till sina respektive optimala doser av rotigotin i steg om 2 mg/24 timmar i veckan, med start vid 2 mg/24 timmar och upp till en maximal dos på 8 mg/24 timmar över 4 veckor. I ropinirolarmen titrerades patienterna till optimal dos upp till maximalt 24 mg/dag över 13 veckor. Patienterna i båda behandlingsgrupperna kvarstod på sina respektive optimala doser i 6 månader.

I slutet av underhållsbehandlingen var den maximalt tillåtna dosen, dvs 8 mg/24 timmar, optimal dos hos 92 % av patienterna i rotigotinarmen. En förbättring om 20 % observerades hos 52 % av de patienter som fick rotigotin, hos 68 % hos de patienter som fick ropinirol och hos 30 % av de patienter som fick placebo (skillnad mellan rotigotin och placebo 21,7 %, $KI_{95\%}$ 11,1%; 32,4%, skillnad mellan ropinirol och placebo 38,4 %, $KI_{95\%}$ 28,1%; 48,6%, skillnad mellan ropinirol och rotigotin 16,6 %, $KI_{95\%}$ 7,6%; 25,7%). Den genomsnittliga förbättringen av UPDRS-poängen (del II + III) var 6,83 poäng (studiestart 33,2 poäng) i rotigotinarmen, 10,78 poäng i ropinirolarmen (studiestart 32,2 poäng) och 2,33 poäng i placeboarmen (studiestart 31,3 poäng). Alla skillnader mellan aktiv substans och placebo var statistiskt signifikanta. Non-inferiority för rotigotin jämfört med ropinirol kunde inte visas i denna studie.

I en efterföljande öppen multicenterstudie (SP824) som genomfördes i flera länder studerades tolerabiliteten vid byte över natt, från ropinirol, pramipexol eller kabergolin till rotigotin depotplåster och dess effekt på symtomen hos försökspersoner med idiopatisk Parkinsons sjukdom. 116 patienter bytte från tidigare oral behandling till en behandling med upp till 8 mg/24 timmar rotigotin, bland dessa fanns 47 som behandlats med ropinirol i doser upp till 9 mg/dag, 47 som behandlats med pramipexol i doser upp till 2 mg/dag och 22 som behandlats med kabergolin i doser upp till 3 mg/dag. Bytet till rotigotin kunde genomföras och dosjusteringar (median 2 mg/24 timmar) krävdes endast för 2 patienter som bytte från ropinirol, 5 patienter som bytte från pramipexol och 4 patienter som bytte

från kabergolin. Förbättringar sågs i UPDRS-poängen (del I – IV). Säkerhetsprofilen var oförändrad jämfört med den som observerats i tidigare studier.

I en randomiserad öppen studie (SP825) av patienter med tidigt stadium av Parkinsons sjukdom randomiserades 25 patienter till behandling med rotigotin och 26 patienter till ropinirol. I båda grupperna titrerades behandlingen till optimal dos eller till maxdos, 8 mg/24 timmar respektive 9 mg/dag. Båda behandlingarna visade förbättring av patienternas sömn samt av deras motoriska funktioner under tidig morgon. Motoriska symtom (UDPRS del III) förbättrades med $6,3 \pm 1,3$ poäng hos patienter som behandlades med rotigotin och med $5,9 \pm 1,3$ poäng i ropinirol-gruppen efter 4 veckors underhållsbehandling. Sönnen (PDSS) förbättrades med $4,1 \pm 13,8$ poäng för patienter behandlade med rotigotin, och med $2,5 \pm 13,5$ poäng för patienter behandlade med ropinirol. Säkerhetsprofilen var jämförbar med undantag av reaktioner på applikationsstället.

I studierna SP824 och SP825 som genomförts sedan den initiala jämförande studien, har rotigotin och ropinirol, vid ekvivalenta doser, visat sig ha jämförbar effekt.

Två ytterligare pivotala studier (SP650DB och SP515) utfördes på patienter som fick samtidig behandling med L-dopa. Den primära effektvariabeln var minskning av ”off”-perioder (timmar). Effekten utvärderades på grundval av patienternas behandlingssvar mätt som responders och absolut minskning av patientens ”off”-tid.

I den dubbelblinda studien SP650DB fick 113 patienter rotigotin upp till en maximal dos om 8 mg/24 timmar, 109 patienter fick rotigotin upp till en maximal dos om 12 mg/24 timmar och 119 patienter fick placebo. Patienterna titrerades till optimal dos rotigotin eller placebo i steg om 2 mg/24 timmar per vecka med början vid 4 mg/24 timmar. Patienterna i vardera behandlingsgruppen kvarstod på optimal dos i 6 månader. I slutet av underhållsbehandlingen observerades en förbättring med minst 30 % hos 57 % och 55 % hos de patienter som fick 8 mg/24 timmar respektive 12 mg/24 timmar, och hos 34 % av dem som fick placebo (skillnader 22 % respektive 21 %, $KI_{95\%}$ 10%; 35% respektive 8%; 33%, $p < 0,001$ för båda rotigotiningrupperna). Med rotigotin var den genomsnittliga minskningen av ”off”-tid 2,7 respektive 2,1 timmar, medan den i placebogruppen minskade med 0,9 timmar. Skillnaderna var statistiskt signifikanta ($p < 0,001$ respektive $p = 0,003$).

I den dubbelblinda studien SP515 fick 201 patienter rotigotin, 200 fick pramipexol och 100 patienter fick placebo. Patienterna titrerades till optimal dos rotigotin i steg om 2 mg/24 timmar i veckan med början vid 4 mg/24 timmar, till en maximal dos om 16 mg/24 timmar. I pramipexolgruppen fick patienterna 0,375 mg den första veckan, 0,75 mg den andra veckan och titrerades sedan i steg om 0,75 mg per vecka till optimal dos, upp till maximalt 4,5 mg/dag. Patienterna i vardera behandlingsgruppen kvarstod på behandling i 4 månader. I slutet av underhållsbehandlingen observerades en förbättring med minst 30 % hos 60 % av de patienter som fick rotigotin, med 67 % hos dem som fick pramipexol och med 35 % av dem som fick placebo (skillnad mellan rotigotin och placebo: 25 %, $KI_{95\%}$ 13%; 36%, skillnad mellan pramipexol och placebo 32 %, $KI_{95\%}$ 21%; 43%, skillnad mellan pramipexol och rotigotin 7 %, $KI_{95\%}$ -2%; 17%). Den genomsnittliga minskningen av ”off”-tid var 2,5 timmar i rotigotinarmen, 2,8 timmar i pramipexolarmen och 0,9 timmar i placeboarmen. Alla skillnader mellan aktiv substans och placebo var statistiskt signifikanta.

Ytterligare en multinationell dubbelblind studie (SP889) utfördes på 287 patienter i tidigt eller framskridet stadium av Parkinsons sjukdom med otillfredsställande kontroll av motoriska symtom tidigt på morgonen. 81,5 % av dessa patienter stod samtidigt på levodopabehandling. 190 patienter fick rotigotin och 97 patienter fick placebo. Patienterna titrerades till sina respektive optimala doser av rotigotin och placebo i steg om 2 mg/24 timmar i veckan, med start vid 2 mg/24 timmar och upp till en maximal dos på 16 mg/24 timmar under 8 veckor, följt av en underhållsperiod om 4 veckor. Primära effektvariabler var motorisk funktion tidigt på morgonen, mätt med UPDRS del III, och nattliga sömnstörningar, mätt med den modifierade Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-2). I slutet av underhållsbehandlingen hade den genomsnittliga poängen från UPDRS del III förbättrats med 7,0 poäng hos rotigotinbehandlade patienter (utgångsvärde 29,6) och med 3,9 poäng i placebogruppen (utgångsvärde 32,0). Förbättringen i den genomsnittliga totala poängen från av PDSS-2 var 5,9 (rotigotin, utgångsvärde 19,3) respektive 1,9 poäng (placebo, utgångsvärde 20,5).

Behandlingskillnaderna för båda de primära variablerna var statistiskt signifikanta ($p=0,0002$ och $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter applikation frisätts rotigotin kontinuerligt från depotplåstret och absorberas genom huden. Steady-state-koncentrationer uppnås efter en till två dagar och ligger kvar på stabil nivå vid daglig applicering av ett plåster som får sitta kvar i 24 timmar. Plasmakoncentrationen av rotigotin ökar dosproportionellt över dosintervallet 1 mg/24 timmar till 24 mg/24 timmar.

Ca 45 % av den aktiva substansen i plåstret frisätts på 24 timmar. Efter applicering av depotplåster är den absoluta biotillgängligheten ca 37 %.

Byte av applikationsställe kan leda till att plasmanivåerna varierar från dag till dag. Skillnader i rotigotins biotillgänglighet varierade från 2 % (överarm jämfört med flank) till 46 % (axel jämfört med lår). Det finns emellertid inga indikationer på att detta är kliniskt relevant.

Distribution

In vitro är rotigotins plasmaproteinbindning ca 92 %. Den skenbara distributionsvolymen hos människa är ca 84 l/kg.

Metabolism

Rotigotin metaboliseras i stor utsträckning. Rotigotin metaboliseras genom N-dealkylering liksom direkt och sekundär konjugering. Resultat *in vitro* indikerar att olika CYP-isoformer kan katalysera rotigotins N-dealkylering. Huvudmetaboliterna är sulfater och glukuronidkonjugat av modersubstansen liksom N-dealkyleringens metaboliter, som är biologiskt inaktiva. Informationen om metaboliter är ofullständig.

Eliminering

Ca 71 % av rotigotindosen utsöndras i urinen och en mindre del om ca 23 % utsöndras i feces. Clearance för rotigotin efter transdermal administrering är ca 10 l/min och dess totala halveringstid för eliminering är 5 till 7 timmar. Den farmakokinetiska profilen visar en 2-faseliminering med en initial halveringstid på omkring 2 till 3 timmar.

Eftersom depotplåstret administreras transdermalt är effekter av födointag och gastrointestinala sjukdomar inte att förvänta.

Särskilda patientgrupper

Eftersom behandling med Rotigotine Medical Valley inleds vid en låg dos och stegvis titreras enligt klinisk tolerans för att erhålla optimal terapeutisk effekt, är det inte nödvändigt att justera dosen på grundval av kön, vikt eller ålder.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion eller lätt till allvarligt nedsatt njurfunktion observerades inga relevanta ökning av plasmakoncentrationerna av rotigotin. Inga studier har gjorts hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion.

Plasmanivåerna av rotigotinkonjugat och N-dealkyleringens metaboliter steg vid nedsatt njurfunktion. Det är emellertid osannolikt att dessa metaboliter skulle bidra till de kliniska effekterna.

Pediatrik population

Begränsade farmakokinetiska data som erhållits hos ungdomar med RLS (13-17 år, $n = 24$), efter behandling med multipla doser om 0,5 till 3 mg/24 timmar, visade att den systemiska exponeringen för rotigotin var likartad den som observerats hos vuxna. Effekt-/säkerhetsdata är otillräckliga för att fastställa ett samband mellan exponering och respons (se även pediatrik information i avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier av upprepad dosering och långsiktig toxicitet var de huvudsakliga effekterna relaterade till dopamintypiska farmakodynamiska effekter, inklusive minskning av prolaktinsekretionen.

Efter en enkeldos observerades bindning till melanin-innehållande vävnader (dvs ögonen) hos pigmenterad råtta och apa, men minskade långsamt under den 14 dagar långa observationsperioden.

I en 3-månaders studie på albinorått observerades retinal degeneration med transmissionsmikroskopi vid en dos som motsvarade 2,8 gånger den rekommenderade maxdosen för människa på mg/m²-basis. Effekterna var mer uttalade hos honråttor. Ytterligare studier för att vidare utvärdera den specifika patologin har inte utförts. Under den rutinmässiga histopatologiska utvärderingen av ögonen i upprepade toxikologiska studier observerades inte retinal degeneration i något av djurslagen som undersöktes. Relevansen för människa är okänd.

I en karcinogenicitetsstudie utvecklade hanråttor tumörer och hyperplasi i Leydig-celler. Maligna tumörer observerades huvudsakligen i uterus hos honor som fick medelhög eller hög dos. Dessa förändringar är välkända effekter av dopaminagonister hos råttor efter livslång behandling och bedöms inte vara relevanta för människa.

Rotigotins effekter på reproduktionen har undersökts hos råttor, kanin och mus. Rotigotin var inte teratogent hos något av djurslagen men var embryotoxiskt hos råttor och mus vid doser som var toxiska för modern. Rotigotin påverkade inte hanråttors fertilitet, men försämrade fertiliteten hos honråttor och honmus på grund av effekterna på prolaktinnivåerna som är särskilt signifikanta hos gnagare.

Rotigotin inducerade inte några genmutationer i Ames test, men uppvisade mutagena effekter i *in vitro* muslymfom-test med metabol aktivering samt svagare effekter utan metabol aktivering. Denna mutagena effekt kan tillskrivas rotigotins klastogena effekt vilken inte verifierades i *in vivo* mikrokärntest på mus eller hos råttor i test för reparationsrelaterad DNA-syntes (UDS). Eftersom denna effekt observerades mer eller mindre parallellt med minskad relativ total celltillväxt, kan den vara orsakad av en cytotoxisk effekt hos substansen. Relevansen av det positiva *in vitro* mutagenicitetstestet för human säkerhet är inte klarlagd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ytterskikt:

pigmenterad polyetylen aluminiumbelagd polyester, orange tryckfärg

Matrixskikt, innehållande aktiv substans:

tokoferol

paraffin

povidon K90

adhesivt silikon

Skyddsfilm:

polyesterfilm, fluorosilikonbelagd

Täckfilm:

polyesterfilm, fluorosilikonbelagd

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dospåse: Ena sidan består av en etylensampolymer (innersta skiktet), en aluminiumfolie, lågdensitets polyetylenfilm och papper; den andra sidan består av polyetylen (innersta skiktet), aluminium, etylensampolymer och papper.

Förpackningen innehåller 7, 14, 28, 30 eller 84 (multipack innehållande 3 förpackningar med 28) depotplåster, separat förpackade i dospåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Efter användning innehåller plåstret fortfarande aktiv substans. När plåstret har tagits bort bör det vikas på mitten med den klibbiga sidan inåt så att matrixskiktet inte exponeras, placeras i den ursprungliga dospåsen och sedan kasseras. Använda och oanvända plåster ska kasseras enligt gällande anvisningar eller returneras till apoteket.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sweden

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg/24 h: 43742

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.9.2024