

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Neupro 2 mg/24 h transdermální náplast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna náplast uvolní 2 mg rotigotinu během 24 hodin. Jedna náplast o ploše 10 cm² obsahuje rotigotinum 4,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast.

Tenká, matricová, čtvercová náplast se zaoblenými rohy, skládající se ze tří vrstev. Vnější strana krycí vrstvy je béžová s potiskem „Neupro 2 mg/24 h“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Syndrom neklidných nohou

Neupro je indikováno k symptomatické léčbě středně těžkého až těžkého idiopatického syndromu neklidných nohou (RLS - Restless Legs Syndrome) u dospělých.

Parkinsonova nemoc

Neupro je indikováno jako monoterapie k léčbě projevů a příznaků časného stádia idiopatické Parkinsonovy nemoci (tj. bez levodopy) nebo v kombinaci s levodopou, tj. v průběhu nemoci až do pozdních stádií, kdy se účinek levodopy ztrácí nebo přestává být konzistentní a nastávají fluktuace terapeutického účinku (fluktuace na konci dávky nebo „on-off“ fluktuace).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je uvedena v nominální dávce.

Syndrom neklidných nohou

Jednotlivá denní dávka má začínat na 1 mg/24 h. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné dávku týdně navyšovat o 1 mg/24 hod až do maximální dávky 3 mg/24 h. Potřeba pokračování léčby se má přehodnotit každých 6 měsíců.

Parkinsonova nemoc

Dávkování u pacientů s časným stádiem Parkinsonovy nemoci:

Jednotlivá denní dávka má začínat na 2 mg/24 h, poté se zvyšovat v týdenních přírůstcích o 2 mg/24 h na účinnou dávku až do maximální dávky 8 mg/24 h.

Dávka 4 mg/24 h může být účinnou dávkou u některých pacientů. U většiny pacientů se účinné dávky dosahuje během 3 nebo 4 týdnů při dávkách 6 mg/24 h nebo 8 mg/24 h.

Maximální dávka je 8 mg/24 h.

Dávkování u pacientů s pokročilým stádiem Parkinsonovy nemoci s fluktuacemi:

Jednotlivá denní dávka má začínat na 4 mg/24 h, poté se zvyšovat v týdenních přírůstcích o 2 mg/24 h na účinnou dávku až do maximální dávky 16 mg/24 h.

Dávka 4 mg/24 h nebo 6 mg/24 h může být účinnou dávkou u některých pacientů. U většiny pacientů se účinné dávky dosahuje během 3 až 7 týdnů při dávkách 8 mg/24 h až do maximální dávky 16 mg/24 h.

Pro dávky vyšší než 8 mg/24 h lze použít více náplastí, aby se dosáhlo konečné dávky, např. 10 mg/24 h lze dosáhnout kombinací náplastí 6 mg/24 h a 4 mg/24 h.

Neupro se aplikuje jednou denně. Náplast se má aplikovat každý den přibližně ve stejnou dobu. Náplast zůstane na kůži 24 hodin a potom se nahradí novou náplastí aplikovanou na odlišném místě.

Pokud pacient zapomene aplikovat náplast v obvyklou denní dobu nebo odlepí-li se náplast, je třeba pro zbytek dne aplikovat novou náplast.

Vysazení léčby

Syndrom neklidných nohou

Neupro se má vysazovat postupně. Denní dávka se má snižovat o 1 mg/24 h, nejlépe každý druhý den, dokud nedojde k úplnému vysazení Neupra (viz bod 4.4). Při tomto postupu nebyl zatím pozorován tzv. rebound fenomén (zhoršení původních příznaků po ukončení léčby).

Parkinsonova nemoc

Neupro se má vysazovat postupně. Denní dávka se má snižovat o 2 mg/24 h, nejlépe každý druhý den, dokud nedojde k úplnému vysazení Neupra (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. Opatrnost se doporučuje u pacientů se závažnými jaterními poruchami, u kterých může dojít ke snížení clearance rotigotinu. Rotigotin nebyl zkoušen u této skupiny pacientů. V případě zhoršování jaterní poruchy může být nutné snížení dávky.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky není nutná u pacientů s mírnou až závažnou poruchou funkce ledvin, včetně pacientů vyžadujících dialýzu. Neočekávaný nárůst hladiny rotigotinu se může objevit v případě akutního zhoršení funkce ledvin (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost rotigotinu u dětí a dospívajících nebyly ještě stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování u dětí s RLS.

Neexistuje žádné relevantní použití Neupra u pediatrické populace u Parkinsonovy nemoci.

Způsob podání

Neupro je určeno k transdermálnímu podání.

Náplast se má aplikovat na čistou, suchou, intaktní, zdravou kůži břicha, stehna, kyčle, boku, ramene nebo nadloktí. Je třeba se vyvarovat opakované aplikace na stejné místo v průběhu 14 dnů. Neupro se nesmí umístit na kůži, která je červená, podrážděná nebo poškozená (viz bod 4.4).

Použití a manipulace

Každá náplast je zabalena do sáčku a aplikuje se bezprostředně po jeho otevření. Jedna polovina snímatelné fólie se odstraní a lepicí strana se přiloží a pevně přitlačí ke kůži. Poté se náplast přeloží zpět a odstraní se druhá část snímatelné fólie. Lepicí strany náplasti se nedotýkejte. Náplast se pevně přitlačí dlaní ruky asi na 30 sekund tak, aby se dobře přilepila.

Náplast se nesmí stříhat na kusy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Zobrazování pomocí magnetické rezonance nebo kardioverze (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud je odezva pacienta s Parkinsonovou nemocí na léčbu rotigotinem nedostatečná, může se přestoupením na léčbu jiným agonistou dopaminových receptorů dosáhnout dodatečných pozitivních účinků (viz bod 5.1).

Obě indikace:

Magnetická rezonance nebo kardioverze

Krycí vrstva Neupra obsahuje hliník. Aby se zabránilo popálení kůže, Neupro se musí odstranit, pokud má pacient podstoupit zobrazování pomocí magnetické rezonance (MRI) nebo kardioverzi.

Ortostatická hypotenze

O agonistech dopaminových receptorů je známo, že narušují systémovou regulaci krevního tlaku, což vede k posturální/ortostatické hypotenzii. Tyto příhody byly již také pozorovány během léčby rotigotinem, ale jejich výskyt byl podobný jako u pacientů léčených placebem.

Doporučuje se sledovat krevní tlak, zejména na počátku léčby, kvůli všeobecnému riziku ortostatické hypotenze spojené s dopaminergní terapií.

Synkopa

V klinických studiích s rotigotinem byla synkopa pozorována s četností výskytu podobnou jako u pacientů léčených placebem. Protože pacienti s klinicky relevantním kardiovaskulárním onemocněním byli vyloučeni z těchto studií, je nutné tázat se pacientů se závažným kardiovaskulárním onemocněním na příznaky synkopy a presynkopy.

Náhlý nástup spánku a somnolence

Rotigotin byl spojován se somnolencí a epizodami náhlého nástupu spánku. Byly hlášeny epizody náhlého nástupu spánku během denních aktivit, v některých případech bez uvědomění si jakýchkoli výstražných projevů. Lékaři předepisující Neupro by měli nepřetržitě hodnotit rozespalost nebo ospalost pacientů, protože pacienti si nemusí svoji rozespalost či ospalost uvědomovat, dokud nejsou přímo dotázáni. Je třeba pečlivě zvážit snížení dávky či ukončení terapie.

Impulzivní poruchy a jiné související poruchy

Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodů možnosti rozvoje impulzivních poruch a souvisejících poruch včetně dopaminového dysregulačního syndromu. Pacienti a jejich ošetřovatelé by měli být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu, včetně rotigotinu, se mohou rozvinout symptomy impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitého a nutkavého přejídání. U některých pacientů byl pozorován dopaminový

dysregulační syndrom při léčbě rotigotinem. Pokud se tyto příznaky objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

Neuroleptický maligní syndrom

Při náhlém vysazení dopaminergní terapie byly hlášeny symptomy naznačující neuroleptický maligní syndrom. Proto se doporučuje léčbu ukončovat postupně (viz bod 4.2).

Syndrom z vysazení agonisty dopaminových receptorů

Při náhlém vysazení dopaminergní terapie byly hlášeny symptomy svědčící o syndromu z vysazení agonisty dopaminových receptorů (například bolest, únava, deprese, pocení a úzkost), proto se doporučuje vysazovat léčbu postupně (viz bod 4.2).

Abnormální myšlení a chování

Bylo hlášeno abnormální myšlení a chování, které se může skládat z různých projevů včetně paranoidního myšlení, klamných představ, halucinací, zmatenosti, chování podobného psychotickému, dezorientace, agresivního chování, agitovanosti a deliria.

Fibrotické komplikace

U některých pacientů léčených dopaminergními látkami odvozenými z ergotaminu byly hlášeny případy retroperitoneální fibrózy, plicních infiltrátů, pleurálních výpotků, pleurálního ztlustění, perikarditidy a kardiální valvulopatie. Zatímco tyto komplikace mohou ustoupit při vysazení léčby, k úplnému ustoupení vždy nedochází.

Ačkoli se předpokládá, že jsou tyto nežádoucí účinky spojeny s ergolinovou strukturou těchto sloučenin, není známo, zda-li jiní agonisté dopaminových receptorů, neodvozené od ergotaminu, je mohou způsobovat.

Neuroleptika

Neuroleptika podávaná jako antiemetika by neměla být podávána pacientům užívajícím agonisty dopaminových receptorů (viz také bod 4.5).

Oftalmologické sledování

Oftalmologické sledování se doporučuje v pravidelných intervalech nebo v případě výskytu abnormalit vidění.

Působení zdrojů vnějšího tepla

Zdroje vnějšího tepla (nadměrné sluneční světlo, ohřívací podušky a další zdroje tepla, jako např. sauna, horká lázeň) by neměly působit na plochu náplasti.

Reakce v místě aplikace

V místě aplikace se mohou objevit kožní reakce s mírnou nebo středně závažnou intenzitou. Doporučuje se, aby se místo aplikace denně obměňovalo (např. z pravé strany na levou a z horní části těla na dolní část). V průběhu 14 dnů by se nemělo používat stejné místo. Pokud dojde k reakcím v místě aplikace, které trvají déle než několik dnů nebo přetrvávají, pokud dojde k nárůstu jejich závažnosti nebo rozšíří-li se reakce kůže mimo místo aplikace, je třeba zhodnotit poměr rizika/přínosu pro individuálního pacienta. Jestliže se objeví kožní vyrážka nebo podráždění transdermálním systémem, je třeba se vyvarovat působení přímého slunečního světla na tuto plochu, dokud se kůže neuzdraví, protože expozice by mohla vést ke změnám ve zbarvení kůže.

Jestliže je pozorována celková kožní reakce (např. alergická vyrážka včetně erytematózní, makulární a papulózní vyrážky nebo pruritus) spojená s použitím Neupra, musí se Neupro vysadit.

Periferní edém

V klinických studiích u pacientů s Parkinsonovou nemocí byl po dobu 6 měsíců specifický výskyt periferního edému kolem 4 % a zůstal nezměněný během dalšího pozorování až po dobu 36 měsíců. Periferní edém byl také pozorován v klinických studiích u pacientů s RLS.

Citlivost na siřičitany

Neupro obsahuje disiričitan sodný; siričitan může u citlivých pacientů způsobit alergické reakce zahrnující anafylaktické příznaky a život ohrožující nebo méně závažné astmatické příhody.

Pozorováno u pacientů s Parkinsonovou nemocí

Dopaminergní nežádoucí účinky

Výskyt některých dopaminergních nežádoucích účinků, jako jsou halucinace, dyskineze a periferní edém, je obecně vyšší, když se podává přípravek v kombinaci s L-dopou u pacientů s Parkinsonovou nemocí. To je třeba vzít v úvahu při předepisování rotigotinu.

Dystonické reakce

Příležitostně byly u pacientů s Parkinsonovou nemocí po zahájení léčby nebo postupném zvyšování dávky rotigotinu hlášeny dystonické reakce včetně dystonie, abnormálního držení těla, torticollis a pleurotonu (Pisa syndrom). Přestože dystonické reakce mohou být příznakem Parkinsonovy nemoci, tyto příznaky se u některých z těchto pacientů zlepšily po snížení dávky nebo vysazení rotigotinu. Pokud se objeví dystonická reakce, je třeba přehodnotit režim dopaminergní medikace a zvážit úpravu dávky rotigotinu.

Pozorováno u pacientů se syndromem neklidných nohou

Augmentace

Může se objevit augmentace u pacientů s RLS. Augmentace se může projevit jako dřívější nástup příznaků večer (nebo dokonce odpoledne), zvýšení jejich závažnosti nebo jejich rozšíření na jiné části těla. V dlouhodobých klinických studiích byla většina případů augmentace pozorována v prvním a druhém roce jí léčby. Dávky vyšší než schválené rozmezí pro RLS se nemají používat, protože mohou vést k vyššímu výskytu augmentace (viz bod 5.1).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože rotigotin je agonista dopaminu, předpokládá se, že antagonisté dopaminových receptorů, jako jsou neuroleptika (např. fenothiaziny, butyrofenony, thioxanteny) nebo metoklopramid, mohou snižovat účinnost Neupra a je třeba vyvarovat se společnému podávání. Kvůli možným aditivním účinkům je třeba postupovat opatrně v případě, že pacienti užívají sedativní léčivé přípravky nebo jiné léčivé přípravky tlumící činnost CNS (centrálního nervového systému) (např. benzodiazepiny, antipsychotika, antidepresiva) nebo alkohol v kombinaci s rotigotinem.

Současné podávání L-dopy a karbidopy s rotigotinem nemělo žádný účinek na jeho farmakokinetiku a rotigotin neměl žádný účinek na farmakokinetiku L-dopy a karbidopy.

Současné podávání domperidonu a rotigotinu neovlivnilo farmakokinetiku rotigotinu.

Současné podávání omeprazolu (inhibitoru CYP2C19) v dávkách 40 mg/den nemělo žádný vliv na farmakokinetiku a metabolismus rotigotinu u zdravých dobrovolníků.

Neupro může umocnit dopaminergní nežádoucí účinek L-dopy a může způsobit a/nebo zhoršit již dříve přítomnou dyskinezi, jak je to popsáno u jiných agonistů dopaminových receptorů.

Současné podávání rotigotinu (3 mg/24 h) neovlivnilo farmakodynamiku a farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (0,03 mg ethinylestradiolu, 0,15 mg levonorgestrelu). Interakce s jinými formami hormonální antikoncepce nebyly předmětem studií.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku, antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku mají při léčbě rotigotinem používat účinnou antikoncepci k zabránění početí.

Těhotenství

Dostatečné údaje o podávání rotigotinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují žádné teratogenní účinky u potkanů a králíků, ale u potkanů a myši byla pozorována embryonální toxicita při maternálně toxických dávkách (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Rotigotin by neměl být používán během těhotenství.

Kojení

Protože rotigotin snižuje vylučování prolaktinu u člověka, očekává se inhibice laktace. Studie na potkanech ukázaly, že rotigotin a/nebo jeho metabolit(y) jsou vylučovány do mateřského mléka. Údaje o vlivu na člověka nejsou k dispozici, proto by mělo být kojení přerušeno.

Fertilita

Informace o studiích fertility viz bod 5.3.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rotigotin může mít výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienti léčení rotigotinem a trpící somnolencí a/nebo epizodami náhlého nástupu spánku musí být informováni o tom, že nesmí řídit ani se podílet na činnostech (např. obsluhovat stroje), kde snížená bdělost může způsobit jim samotným nebo jiným osobám riziko závažného zranění či úmrtí, dokud takové opakující se případy náhlého nástupu spánku a somnolence neustoupí (viz také body 4.4 a 4.5).

4.8 Nežádoucí účinky

Syndrom neklidných nohou

Souhrnný bezpečnostní profil

Podle analýzy souhrnných výsledků placebem kontrolovaných klinických studií zahrnujících 748 pacientů léčených Neuprem a 214 pacientů léčených placebem uvádělo 65,5 % pacientů léčených Neuprem a 33,2 % pacientů léčených placebem nejméně jeden nežádoucí účinek.

Na počátku terapie se mohou objevit dopaminergní nežádoucí účinky, jako jsou nauzea a zvracení. Ty mají obvykle mírnou nebo středně závažnou intenzitu a jsou přechodné, i když se v léčbě pokračuje.

Nežádoucí účinky přípravku hlášené u více než 10 % pacientů léčených Neuprem jsou nauzea, reakce v místě aplikace, astenické stavy a bolest hlavy.

Ve studiích, kde se místa aplikace obměňovala, jak je to popsáno v pokynech uvedených v SmPC a v příbalové informaci, trpělo reakcemi v místě aplikace 34,2 % ze 748 pacientů používajících Neupro. Většina z reakcí v místě aplikace měla mírnou nebo středně závažnou intenzitu, omezovala se na plochy aplikace a vedla k přerušení léčby Neuprem pouze u 7,2 % všech pacientů používajících Neupro.

Přerušení léčby

Přerušení léčby bylo studováno ve 3 klinických studiích s dobou trvání až 3 roky. Procento subjektů přerušujících léčbu v prvním roce bylo 25-38 %, v druhém roce 10 % a ve třetím roce 11 %. Má být prováděno pravidelné hodnocení účinnosti spolu s hodnocením bezpečnosti, včetně augmentace.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky ze souhrnných výše uvedených studií u pacientů se syndromem neklidných nohou a ze zkušeností po uvedení na trh. Podle tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny dle frekvence (počet pacientů, u kterých se účinek očekává) a definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivita, která může zahrnovat angiodém, edém jazyka a rtů			
Psychiatrické poruchy		spánkové ataky/náhlý nástup spánku, poruchy sexuality ^a (vč. hypersexuality a zvýšení libida), insomnie, porucha spánku, abnormální sny, impulzivní poruchy ^{a,d} (vč. patologického hráčství, stereotypie/nutkavého jednání, záchvatovitého přejídání/ poruchy příjmu potravy ^b , nutkavého nakupování ^c)	obsedantně kompulzivní porucha, agitovanost ^d	agresivní chování/ agrese ^b , dezorientace ^d	dopaminový dysregulační syndrom ^c , poruchy vnímání ^e (vč. halucinace, vizuální halucinace, sluchové halucinace, bludů), noční můry ^e , paranoia ^e , stav zmatenosti ^e , psychotické poruchy ^e , klamné představy ^e , delirium
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	somnolence			závrat ^e , poruchy vědomí jinde neuvedené ^e (vč. synkopy, vazovagální synkopy, ztráty vědomí), dyskineze ^e , posturální závrat ^e , letargie ^e , konvulze ^e
Poruchy oka					zastřené vidění ^e , poruchy zraku ^e , fotopsie ^e
Poruchy ucha a labyrintu					vertigo ^e
Srdeční poruchy					palpitace ^e , fibrilace síní ^e , supraventrikulární tachykardie ^e
Cévní poruchy		hypertenze	ortostatická hypotenze		hypotenze ^e
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy					škytavka ^e
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, dyspepsie			zácpa ^e , sucho v ústech ^e , bolest břicha ^e , průjem ^e
Poruchy kůže a podkožní tkáň		pruritus			erytém ^e , hyperhidróza ^e , generalizovaný pruritus ^e , podráždění kůže ^e ,

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
					kontaktní dermatitida ^e , generalizovaná vyrážka ^e
Poruchy reprodukčního systému a prsu					erektilní dysfunkce ^e

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	reakce v místě aplikace a instilace ^a (včetně erytému, pruritu, podráždění, vyrážky, dermatitidy, vezikul, bolesti, ekzému, zánětu, otoku, ztráty barvy, papul, exfoliace, urtikarie a hypersenzitivity), astenické stavy ^a (včetně únavy, astenie a malátnosti)	dráždivost, periferní edém			
Vyšetření					snížení tělesné hmotnosti ^c , zvýšení jaterních enzymů ^e (včetně AST, ALT, GGT), zvýšení tělesné hmotnosti ^c , zvýšená tepová frekvence ^c , zvýšení kreatinfosfokinázy ^{d,e} (CPK)
Poranění, otravy a procedurální komplikace					pád ^c
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					rhabdomyolýza ^c

^a Termín vysoké úrovně obecnosti

^b Pozorováno v otevřených klinických studiích

^c Pozorováno po uvedení přípravku na trh

^d Pozorováno v roce 2011 v souhrnných údajích z dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studií

^e Pozorováno ve studiích u pacientů s Parkinsonovou nemocí

Parkinsonova nemoc

Souhrnný bezpečnostní profil

Podle analýzy souhrnných výsledků placebem kontrolovaných klinických studií zahrnujících 1 307 pacientů léčených Neuprem a 607 pacientů léčených placebem uvádělo 72,5 % pacientů léčených Neuprem a 58,0 % pacientů léčených placebem nejméně jeden nežádoucí účinek.

Na počátku terapie se mohou objevit dopaminergní nežádoucí účinky, jako jsou nauzea a zvracení. Tyto reakce mají obvykle mírnou nebo středně závažnou intenzitu a jsou přechodné, i když se v léčbě pokračuje.

Nežádoucí účinky hlášené u více než 10 % pacientů léčených Neuprem jsou nauzea, zvracení, reakce v místě aplikace, somnolence, závratě a bolest hlavy.

Ve studiích, kde se místa aplikace obměňovala, jak je to popsáno v pokynech uvedených v SmPC a příbalové informaci, trpělo reakcemi v místě aplikace 35,7 % z 830 pacientů používajících Neupro. Většina z reakcí v místě aplikace měla mírnou nebo středně závažnou intenzitu, omezovala se na plochy aplikace a vedla k přerušení léčby Neuprem pouze u 4,3 % všech pacientů používajících Neupro.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následující tabulka zahrnuje nežádoucí účinky ze souhrnných výše uvedených studií u pacientů s Parkinsonovou nemocí a ze zkušeností po uvedení na trh. Podle tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny dle frekvence (počet pacientů, u kterých se účinek očekává) a definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita, která může zahrnovat angioedém, otok jazyka a rtů		
Psychiatrické poruchy		poruchy vnímání ^a (vč. halucinace, vizuální halucinace, sluchové halucinace, bludů), insomnie, poruchy spánku, noční můry, abnormální sny, nutkavé poruchy ^{a,d} (vč. patologického hráčství, stereotypie/nutkavého jednání, záchvatovitého přejídání/poruchy příjmu potravy ^b , nutkavého nakupování ^c)	spánkové ataky/náhlý nástup spánku, paranoia, sexuální poruchy ^a (vč. hypersexuality, zvýšeného libida), stav zmatenosti, dezorientace ^d , agitovanost ^d	psychotické poruchy, obsedantně kompulzivní porucha, agresivní chování/agrese ^b , klamně představy ^d , delirium ^d	dopaminový dysregulační syndrom ^c
Poruchy nervového systému	somnolence, závratě, bolest hlavy	poruchy vědomí jinde neuvedené ^a (vč. synkopy, vazovagální synkopy, ztráty vědomí), dyskineze, posturální dyskineze, letargie		konvulze	syndrom klesající hlavy ^{c,e}
Poruchy oka			zastřené vidění, poruchy zraku, fotopsie		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo			
Srdeční poruchy		palpitace	fibrilace síní	supraventrikulární tachykardie	
Cévní poruchy		ortostatická hypotenze, hypertenze	hypotenze		

Trídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		škytavka			
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení	zácpa, sucho v ústech, dyspepsie	bolest břicha		průjem ^c
Poruchy kůže a podkožní tkáně		erytém, hyperhidróza, pruritus	generalizovaný pruritus, podráždění kůže, kontaktní dermatitida	generalizovaná vyrážka	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			erektilní dysfunkce		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	reakce v místě aplikace a instilace ^a (vč. erytému, pruritu, podráždění, vyrážky, dermatitidy, vezikul, bolesti, ekzému, zánětu, otoků, ztráty barvy, papul, exfoliace, urtikarie a hypersenzitivity)	periferní edém, astenické stavy ^a (vč. únavy, astenie, malátnosti)		podráždění	
Vyšetření		snížení tělesné hmotnosti	zvýšení jaterních enzymů (včetně, AST, ALT, GGT), zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená tepová frekvence, zvýšení kreatinfosfokinázy ^d (CPK)		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		pád			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					rhabdomyolýza ^c

^a Termín vysoké úrovně obecnosti

^b Pozorováno v otevřených klinických studiích

^c Pozorováno po uvedení přípravku na trh

^d Pozorováno v roce 2011 v souhrnných údajích z dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studií

^e Pozorováno pouze u pacientů s Parkinsonovou nemocí

Obě indikace

Popis vybraných nežádoucích účinků

Náhlý nástup spánku a somnolence

Rotigotin byl spojován se somnolencí včetně nadměrné somnolence během dne a epizod náhlého nástupu spánku. V ojedinělých případech došlo k „náhlému nástupu spánku“ při řízení a následně dopravní nehodě (viz také body 4.4 a 4.7).

Impulzivní poruchy

U pacientů léčených agonisty dopaminových receptorů, včetně rotigotinu, se mohou rozvinout symptomy jako patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování a záchvatovité a nutkavé přejídání (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejpravděpodobnějšími nežádoucími účinky by byly reakce související s farmakodynamickým profilem agonisty dopaminových receptorů včetně nauzey, zvracení, hypotenze, mimovolních pohybů, halucinací, zmatenosti, křečí a dalších projevů centrální dopaminergní stimulace.

Léčba

Není k dispozici žádné známé antidotum při předávkování agonistou dopaminových receptorů. V případě podezření na předávkování je třeba zvážit odstranění náplasti(i), protože po odstranění náplasti(i) je vstřebávání léčivé látky zastaveno a plazmatické koncentrace rotigotinu rychle klesají. Pacient má být pečlivě monitorován včetně tepové frekvence, srdečního rytmu a krevního tlaku.

Léčba předávkování může vyžadovat pro udržení vitálních funkcí všeobecná podpůrná opatření. Dialýza by pravděpodobně nebyla přínosem, protože rotigotin není dialýzou odstraňován.

Pokud je nutné podávání rotigotinu přerušit, je třeba to provést postupně, aby se zabránilo vzniku neuroleptického maligního syndromu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsonika, agonisté dopaminu; ATC kód: N04BC09

Rotigotin je neergolinový agonista dopaminových receptorů k léčbě projevů a příznaků Parkinsonovy nemoci a syndromu neklidných nohou.

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že prospěšný účinek rotigotinu u Parkinsonovy nemoci je vyvolán aktivací receptorů D₃, D₂ a D₁ ve striatu mozku.

Přesný mechanismus účinku rotigotinu při léčbě RLS není znám. Má se za to, že rotigotin může účinkovat zejména prostřednictvím dopaminových receptorů.

Farmakodynamické účinky

Pokud jde o funkční aktivitu na různých podtypech receptorů a jejich distribuci v mozku, je rotigotin agonistou receptorů D₂ a D₃, který působí také na receptorech D₁, D₄ a D₅. U non-dopaminergních receptorů vykázal rotigotin antagonismus u receptoru alfa2B a agonismus u receptoru 5HT1A, ale žádnou aktivitu na receptoru 5HT2B.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie u syndromu neklidných nohou

Účinnost rotigotinu byla hodnocena v 5 placebem kontrolovaných studiích u více než 1 400 pacientů se syndromem neklidných nohou (RLS). Účinnost byla prokázána v kontrolovaných studiích u pacientů léčených až 29 týdnů. Účinek přetrvával 6 měsíců.

Změny oproti výchozí hodnotě byly hodnoceny podle International RLS Rating Scale (IRLS) a CGI-1 (závažnost nemoci), které představovaly primární parametry. Pro oba primární cílové parametry byly zjištěny statisticky významné rozdíly oproti placebo v dávkách 1 mg/24 h, 2 mg/24 h a 3 mg/24 h. Po 6 měsících udržovací léčby u pacientů se středně těžkým až těžkým RLS došlo ke zlepšení IRLS skóre z 30,7 na 20,7 u placebo a z 30,2 na 13,8 u rotigotinu. Upravená průměrná hodnota rozdílu byla -6,5 bodu (CI_{95%} -8,7; -4,4, p <0,0001). Poměr CGI-1 responderů (velké zlepšení, velmi velké zlepšení) byl 43,0 % u placebo a 67,5 % u rotigotinu (rozdíl 24,5 % CI_{95%}: 14,2%; 34,8 %, p<0,0001).

V placebem kontrolované 7 týdnů trávající klinické studii byly hodnoceny polysomnografické parametry. Rotigotin významně snížil index periodického pohybu končetin (periodic limb movement index, PLMI) z 50,9 na 7,7 proti 37,4 na 32,7 u placebo (p<0,0001).

Augmentace

Na základě dvou 6měsíčních dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií byla pozorována klinicky relevantní augmentace u 1,5 % pacientů léčených rotigotinem oproti 0,5 % pacientů léčených placebem. Ve dvou otevřených navazujících studiích v následujících 12 měsících byl výskyt klinicky relevantní augmentace 2,9 %. Žádný z těchto pacientů nepřerušil léčbu kvůli augmentaci. V 5leté otevřené studii se augmentace vyskytla u 11,9 % pacientů léčených dávkami schválenými pro RLS (1-3 mg/24 h) a u 5,1 % byla považována za klinicky významnou. V této studii se většina případů augmentace vyskytla v prvním a druhém roce léčby. Navíc v této studii byla také použita vyšší dávka 4 mg/24 h, která není schválena pro RLS, a vedla k vyšší míře augmentace.

Klinické studie u Parkinsonovy nemoci

Účinnost rotigotinu v léčbě projevů a příznaků idiopatické Parkinsonovy nemoci byla hodnocena v nadnárodním programu vývoje léčiv složeného ze čtyř pivotních, paralelních, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií a 3 studií zkoumajících specifické aspekty Parkinsonovy nemoci.

Dvě pivotní studie (SP512, část I a SP513, část I) zabývající se účinností rotigotinu při léčbě projevů a příznaků idiopatické Parkinsonovy nemoci byly prováděny u pacientů, kteří nebyli současně léčeni jinými agonisty dopaminových receptorů a buď předtím nebyli léčeni L-dopou, nebo jejich dřívější léčba L-dopou trvala ≤6 měsíců. Primární hodnocení výsledku obsahovalo skóre pro složku běžné denní činnosti (ADL – *Activities of Daily Living*) (část II) plus složku vyšetření motoriky (část III) jednotné škály hodnocení Parkinsonovy nemoci (UPDRS – *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*).

Účinnost byla stanovena podle reakce pacienta na léčbu z jeho hlediska a podle absolutního počtu bodů ve skóre ADL v kombinaci s vyšetřením motoriky (UPDRS část II + III).

Ve dvojitě zaslepené studii SP512, část I dostávalo 177 pacientů rotigotin a 96 pacientů placebo.

U pacientů byla titrována startovací dávka 2 mg/24 h až do jejich optimální hodnoty u rotigotinu i placebo v týdenních navýšeních o 2 mg/24 h (maximální dávka byla 6 mg/24 h). V každé léčené skupině dostávali pacienti optimální dávku určenou titrací po dobu 6 měsíců.

Na konci této udržovací léčby byla optimální dávka u 91 % pacientů v rotigotinové skupině maximální povolenou dávkou, tj. 6 mg/24 h. U 48 % pacientů na rotigotin a u 19 % pacientů na placebo bylo pozorováno zlepšení o 20 % (rozdíl 29 %; CI_{95%} 18 %; 39 %, p<0,0001). U rotigotinu bylo průměrné zlepšení skóre UPDRS (části II + III) -3,98 bodů (výchozí stav 29,9 bodů), zatímco ve skupině s placebem

došlo ke zhoršení o 1,31 bodů (výchozí stav 30,0 bodů). Rozdíl mezi oběma skupinami byl 5,28 bodu a byl statisticky významný ($p < 0,0001$).

Ve dvojitě zaslepené studii SP513, část I dostávalo 213 pacientů rotigotin, 227 ropinirol a 117 placebo. U pacientů byla titrována startovací dávka 2 mg/24 h rotigotinu během 4 týdnů až do maximální dávky 8 mg/24 h s týdenním nárůstem dávky o 2 mg/24 h. Ve skupině s ropinirolem byla u pacientů titrována optimální dávka až do maxima 24 mg/den po dobu 13 týdnů. U pacientů v každé léčené skupině byla dávka udržována po dobu 6 měsíců.

Na konci udržovací léčby byla u 92 % pacientů v rotigotinové skupině optimální dávkou maximální povolená dávka, tj. 8 mg/24 h. Zlepšení o 20 % bylo pozorováno u 52 % pacientů na rotigotin, u 68 % pacientů na ropinirolu a u 30 % pacientů dostávajících placebo. (Rozdíl rotigotin *versus* placebo byl 21,7 %; $CI_{95\%}$ 11,1 %; 32,4 %, rozdíl ropinirol *versus* placebo 38,4 %; $CI_{95\%}$ 28,1 %; 48,6 %, rozdíl ropinirol *versus* rotigotin 16,6 %; $CI_{95\%}$ 7,6 %; 25,7 %). Průměrné zlepšení skóre UPDRS (části II a III) bylo 6,83 bodů (výchozí hodnota 33,2 bodů) v rotigotinové skupině, 10,78 bodů v ropinirolové (výchozí hodnota 32,2 bodů) a 2,33 bodů v placebové (výchozí hodnota 31,3 bodů). Všechny rozdíly mezi účinnou léčbou a placebem byly statisticky významné. Tato studie neprokázala noninferioritu rotigotinu oproti ropinirolu.

V následné otevřené multicentrické mezinárodní studii (SP824) byla sledována tolerabilita převedení pacientů ze den na den (overnight) s ropinirolem, pramipexolem nebo kabergolinem na transdermální náplast rotigotinu a jeho účinek na příznaky u lidí s idiopatickou Parkinsonovou nemocí. 116 pacientů bylo převedeno z předchozí perorální léčby na dávku až 8 mg/24h rotigotinu, mezi nimi bylo 47 pacientů, kteří byli léčeni ropinirolem v dávkách až 9 mg/den, 47 z nich bylo léčeno pramipexolem v dávkách až 2 mg/den a 22 z nich bylo léčeno kabergolinem v dávkách až 3 mg/den. Převedení na rotigotin bylo proveditelné, menší úprava dávky (medián 2 mg/24h) byla třeba pouze u 2 pacientů převáděných z ropinirolu, u 5 pacientů z pramipexolu a 4 pacientů z kabergolinu. Zlepšení bylo pozorováno v UPDRS skóre, v částech I-IV. Bezpečnostní profil byl srovnatelný s předcházejícími studiemi.

V randomizované otevřené studii (SP825) u pacientů v počátečním stádiu Parkinsonovy nemoci bylo 25 pacientů randomizováno na léčbu rotigotinem a 26 pacientů na ropinirol. V obou větvích byla léčba titrována na maximální dávku 8 mg/24h nebo 9 mg/den. Obě léčby ukázaly zlepšení ranních motorických funkcí a spánku. Motorické symptomy (UPDRS část III) byly zlepšeny o $6,3 \pm 1,3$ bodů u pacientů léčených rotigotinem a o $5,9 \pm 1,3$ bodů u pacientů v ropinirolové skupině po 4 týdnech udržovací léčby. Spánek (PDSS) byl zlepšen o $4,1 \pm 13,8$ bodů u pacientů léčených rotigotinem a o $2,5 \pm 13,5$ bodů u pacientů léčených ropinirolem. Bezpečnostní profil byl srovnatelný, s výjimkou reakcí v místě aplikace.

Ve studiích SP824 a SP825 prováděných od počáteční srovnávací studie rotigotinu a ropinirolu v ekvivalentních dávkách byla prokázána srovnatelná účinnost.

Dvě další pivotní studie (SP650DB a SP515) byly prováděny u pacientů léčených současně levodopou. Primárním výsledkem hodnocení bylo snížení „off“ doby (hodiny). Účinnost byla stanovena podle reakce pacienta na léčbu z jeho hlediska a podle absolutního zlepšení v době strávené „off“.

Ve dvojitě zaslepené studii (SP650DB) dostávalo 113 pacientů rotigotin až do maximální dávky 8 mg/24 h, 109 pacientů dostávalo rotigotin až do maximální dávky 12 mg/24 h a 119 pacientů dostávalo placebo. U pacientů byla titrována optimální dávka rotigotinu nebo placebo s týdenním navýšením 2 mg/24 h (startovací dávka byla 4 mg/24 h). Pacienti v každé skupině dostávali vytitrovanou optimální dávku po dobu 6 měsíců. Na konci udržovací léčby bylo pozorováno zlepšení nejméně o 30 % u 57 % pacientů na rotigotin 8 mg/24 h, u 55 % pacientů na rotigotin 12 mg/24 h a u 34 % pacientů ve skupině placebo (rozdíly 22 % a 21 %, $CI_{95\%}$ 10 %; 35 % a 8 %; 33 %, $p < 0,001$ pro obě skupiny rotigotinu). U rotigotinu bylo průměrné snížení doby „off“ 2,7 a 2,1 hodiny, u placebo 0,9 hodiny. Rozdíly byly statisticky významné ($p < 0,001$ a $p = 0,003$).

Ve dvojitě zaslepené studii (SP515) dostávalo 201 pacientů rotigotin, 200 pramipexol a 100 placebo. U pacientů byla titrována optimální dávka rotigotinu s týdenním navýšením 2 mg/24 h (startovací dávka byla 4 mg/24 h) až do maximální dávky 16 mg/24 h. V pramipexolové skupině byli pacienti léčeni dávkou 0,375 mg pramipexolu během prvního týdne léčby, dávkou 0,75 mg během druhého týdne a dále pak

titrací s týdenním zvýšením 0,75 mg až k dosažení individuální optimální dávky s maximem 4,5 mg denně. V každé skupině byla dávka udržována po dobu 4 měsíců.

Po ukončení udržovací léčby bylo pozorováno zlepšení nejméně o 30 % u 60 % pacientů na rotigotinu, u 67 % pacientů na pramipexolu a u 35 % pacientů ve skupině placebo (rozdíl rotigotin *versus* placebo 25 %; CI_{95%} 13 %; 36 %, rozdíl pramipexol *versus* placebo 32 %; CI_{95%} 21 %; 43 %, rozdíl pramipexol *versus* rotigotin 7 %; CI_{95%} -2 %; 17 %). Průměrné snížení v době „off“ bylo 2,5 hodiny u rotigotinu, 2,8 hodin u pramipexolu a 0,9 hodiny u placebo. Všechny rozdíly mezi účinnou léčbou a placebem byly statisticky významné.

Další mezinárodní dvojité zaslepená studie (SP889) byla provedena u 287 pacientů v časných nebo pokročilých stádiích Parkinsonovy nemoci, u kterých byla kontrola časných ranních motorických příznaků neuspokojivá. 81,5 % těchto pacientů bylo na současné léčbě levodopou. 190 pacientů dostávalo rotigotin a 97 placebo. Pacienti byli titrováni na optimální dávku rotigotinu nebo placebo, a to týdenním přírůstkem dávky 2 mg/24 hodin, od výchozí dávky 2 mg/24 hodin až k maximální dávce 16 mg/24 hodin během 8 týdnů, a poté následovala udržovací perioda v délce 4 týdnů. Časné ranní motorické funkce hodnocené podle části III UPDRS a poruchy nočního spánku hodnocené podle modifikované Škály spánku při Parkinsonově nemoci (PDSS-2) představovaly ko-primární výstupní parametry. Na konci udržovací periody se zlepšilo průměrné skóre podle části III UPDRS o 7 bodů u pacientů léčených rotigotinem (výchozí hodnota 29,6) a o 3,9 bodu ve skupině léčené placebem (výchozí hodnota 32,0). Zlepšení v průměrném celkovém skóre PDSS-2 bylo 5,9 (rotigotin, výchozí hodnota 19,3) a 1,9 bodů (placebo, výchozí hodnota 20,5). Léčebné rozdíly v ko-primárních proměnných byly statisticky významné (p=0,0002 a p<0,0001).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po aplikaci je rotigotin průběžně uvolňován z transdermální náplasti a vstřebáván pokožkou. Za jeden až dva dny od první aplikace náplasti je dosaženo rovnovážné koncentrace rotigotinu, která se udržuje na stálé úrovni nalepením nové náplasti jednou denně na dobu 24 hodin. Plazmatické koncentrace rotigotinu se zvyšují v rozsahu dávky od 1 mg/24 h do 24 mg/24 h proporcionálně k dávce.

Přibližně 45 % léčivé látky obsažené v náplasti se uvolní do kůže během 24 hodin. Absolutní biologická dostupnost po transdermální aplikaci je přibližně 37 %.

Obměna místa aplikace náplasti může způsobit rozdíly v plazmatických hladinách ze dne na den. Rozdíly v biologické dostupnosti rotigotinu se pohybovaly v rozmezí od 2 % (paže *versus* bok) až do 46 % (rameno *versus* stehno). Neexistuje ale žádný náznak významného ovlivnění klinického výsledku.

Distribuce

Vazba rotigotinu *in vitro* na plazmatické bílkoviny je přibližně 92 %. Zdánlivý distribuční objem u lidí je přibližně 84 l/kg.

Biotransformace

Rotigotin je z velké části metabolizován, a to N-dealkylací stejně jako přímou a sekundární konjugací. Podle výsledků *in vitro* jsou různé izoformy CYP schopny katalyzovat N-dealkylaci rotigotinu. Hlavními metabolity jsou sulfáty a glukuronidové konjugáty mateřské sloučeniny, dále pak biologicky inaktivní N-desalkyl metabolity. Informace o metabolitech není úplná.

Eliminace

Přibližně 71 % dávky rotigotinu je vyloučeno močí, menší podíl stolicí (asi 23 %).

Clearance rotigotinu po transdermálním podání je přibližně 10 l/min a jeho celkový poločas eliminace je 5 až 7 hodin. Farmakokinetický profil vykazuje bifázickou eliminaci s iniciálním poločasem okolo 2 až 3 hodin.

Náplast je aplikována transdermálně, proto nelze očekávat vliv potravy nebo stavu gastrointestinálního systému.

Zvláštní skupiny pacientů

Léčba Neuprem se zahajuje nízkou dávkou, která se postupně titruje až k optimálnímu léčebnému účinku podle klinické snášenlivosti pacienta. Úprava dávky podle pohlaví, tělesné hmotnosti nebo věku proto není nutná.

Poškození funkce jater a ledvin

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nebo s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebylo pozorováno zvýšení hladiny rotigotinu v plazmě. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebylo Neupro předmětem klinického zkoušení.

Hladiny konjugátů rotigotinu a jeho N-desalkyl metabolitů se v plazmě zvyšují u pacientů s poruchou funkce ledvin. Tyto metabolity ale pravděpodobně nepřispívají ke klinickému účinku rotigotinu.

Pediatriká populace

Omezené farmakokinetické údaje získané u dospívajících pacientů s RLS (13-17 let, n=24) po léčbě více dávkami v rozmezí 0,5 mg až 3 mg/24 h ukázaly, že systémová expozice rotigotinu byla podobná expozici u dospělých. Údaje účinnosti/bezpečnosti nejsou dostatečné ke stanovení poměru mezi expozicí a odpovědí (viz také pediatriká informace v bodě 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve středně- i dlouhodobých studiích toxicity byly hlavní účinky spojeny s obecným farmakodynamickým působením agonistů dopaminových receptorů a následným snížením sekrece prolaktinu.

Po jednorázové dávce rotigotinu docházelo prokazatelně k jeho vazbě na tkáň obsahující melanin (tj. oči) u pigmentovaných potkanů a opic, tato vazba ale během 14denní doby pozorování pomalu vymizela.

Retinální degenerace byla pozorována transmisí elektronovou mikroskopií v dávce ekvivalentní 2,8násobku maximální doporučené dávky pro člověka na základě mg/m^2 v 3měsíční studii u albinotických potkanů. Účinky byly výraznější u samic potkanů. Doplnující studie pro další vyhodnocení specifické patologie nebyly prováděny. Retinální degenerace nebyla pozorována během rutinního histopatologického vyšetření očí v žádné z toxikologických studií u žádného z použitých živočišných druhů. Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

U samců potkanů se ve studii karcinogenity vyvinuly tumory a hyperplazie Leydigových buněk. Maligní tumory byly zaznamenány hlavně v děloze samic užívajících střední a vysokou dávku rotigotinu. Tyto změny patří mezi dobře známé účinky agonistů dopaminových receptorů u potkanů po celoživotní terapii a hodnotí se jako nevýznamné pro člověka.

Účinky rotigotinu na reprodukci byly zkoumány u potkanů, králíků a myší. Rotigotin nebyl teratogenní u žádného z uvedených tří živočišných druhů, ale měl embryotoxické účinky u potkanů a myší v dávkách s maternální toxicitou. Rotigotin neovlivňoval fertilitu samců potkanů, ale jasně snižoval fertilitu samic potkanů a myší v důsledku ovlivnění hladin prolaktinu, které je u hlodavců zvláště výrazné.

Rotigotin nevyvolával genové mutace v Amesově testu, ale vykazoval účinky při zkoušce s myším lymfomem (MLA) *in vitro* s metabolickou aktivací a slabší účinky bez metabolické aktivace. Tento mutagenní účinek je možné připsat klastogennímu účinku rotigotinu a nebyl potvrzen *in vivo* v mikronukleovém testu u myší (MMT) a v testu na neplánovanou syntézu DNA u potkanů (UDS). Protože tento účinek probíhá víceméně souběžně se sníženým relativním celkovým růstem buněk, může být spojen s cytotoxickým účinkem sloučeniny. Proto významnost této jedné pozitivní zkoušky mutagenity *in vitro* není známa.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Krycí vrstva

Metalizovaná a disilikonizovaná polyesterová fólie potažená barevnou pigmentovou vrstvou (oxid titaničitý (E171), chromoftalová žlut' GR, chromoftalový šarlat RN) s potiskem (chromoftalová červen' BR, chromoftalová žlut' GR, černý pigment).

Samolepicí matricová vrstva

Dimetikon-silylát,
povidon (K 90),
disiřičitan sodný (E223),
askorbyl-palmitát (E304) a
 tokoferol-alfa (E307).

Snímatelná fólie

Fluorpolymerovaná pegoterátová fólie.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Rozevírací sáček v plastové krabičce: jedna strana se skládá z ethylenového kopolymeru (vnitřní vrstva), hliníkové fólie, fólie z polyethylenu o nízké hustotě a papíru; druhá strana se skládá z polyethylenu (vnitřní vrstva), hliníku, ethylenového kopolymeru a papíru.

Krabička obsahuje 7, 14, 28, 30 nebo 84 (multipack obsahující 3 balení po 28) transdermálních náplastí, jednotlivě zatavených do sáčků.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Po použití náplast stále obsahuje léčivou látku. Po odstranění se má použitá náplast přeložit na polovinu s lepicí stranou dovnitř tak, aby nebyla přístupná matricová vrstva, vložit do původního sáčku a odložit. Všechny použité či nepoužité náplasti musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky nebo vráceny do lékárny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

EU/1/05/331/018
EU/1/05/331/057

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. února 2006
Datum posledního prodloužení registrace: 22. ledna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 12. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.