

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEUPRO 2 mg transdermal flaster

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flaster (10 cm²) 4.5 mg rotigotin içerir.

Her bir flasterden 24 saat boyunca toplam 2 mg rotigotin salınır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum metabisülfid (E223).....0.00090mg

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Transdermal flaster

İnce, matris-tipi, kenarları yuvarlatılmış kare şeklindedir ve üç tabakadan oluşur. Sırt tabakanın dışı sarımsı kahve renktedir ve NEUPRO 2 mg/24 saat basılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Huzursuz bacak sendromu:

NEUPRO erişkinlerde, hafif ila ağır idiyopatik Huzursuz Bacak Sendromu'nun (HBS) semptomatik tedavisinde endikedir.

Parkinson hastalığı:

NEUPRO erken evre idiyopatik Parkinson hastalığının bulgu ve belirtilerinin tedavisinde monoterapi olarak veya hastalığın seyrine bağlı olarak geç evresinde levodopa ile kombine olarak levodopa etkisinin kaybolması veya tutarsızlığı sonucu terapötik etkinin dalgalanmalarının olduğunda (doz sonu veya aç-kapa ("on-off") dalgalanmaları) endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

NEUPRO günde bir kez uygulanır. Flaster her gün yaklaşık aynı saatte uygulanmalıdır. Flaster 24 saat süreyle deri üzerinde kalır ve daha sonra yeni bir flaster, farklı bir uygulama bölgesine yapıştırılır.

Eğer hasta flasteri gün içinde her zamanki saatinde uygulamayı unutursa veya uygulanan flaster çıkarsa günün geri kalan kısmı için başka bir flaster uygulanmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz miktarları nominal dozdur.

Huzursuz bacak sendromu

Günde tek doz, 1mg ile başlanmalıdır. Hastanın bireysel yanıtına bağlı olarak doz, haftalık 1 mg'lık artışlarla maksimum 3 mg doza çıkarılabilir. Her 6 ayda bir tedavinin sona erdirilmesine ihtiyaç olup olmadığı tekrar değerlendirilmelidir.

Parkinson hastalığı

Erken evre Parkinson hastalarında uygulama:

Tedaviye günlük tek doz 2 mg ile başlanmalıdır ve sonra etkili doza ulaşmak için haftalık 2 mg'lık artışlar yapılarak maksimum 8 mg' a kadar arttırılmalıdır. Bazı hastalarda etkili doz 4 mg olabilir. Hastaların çoğunda 3 veya 4 hafta içinde sırasıyla 6 mg veya 8 mg'lık dozlarla etkili doza ulaşılabilir. Maksimum doz 8 mg/24 saat' dir.

Dalgalanmaları olan ileri evre Parkinson hastalarında uygulama:

Tedaviye günlük tek doz 4 mg ile başlanmalıdır ve sonra etkili bir doza ulaşmak için haftalık 2 mg'lık artışlar yapılarak maksimum 16 mg' a kadar arttırılmalıdır. Bazı hastalarda etkili doz 4 mg veya 6 mg olabilir. Hastaların çoğunda 3-7 hafta içinde 8 mg' dan 16 mg'lık maksimum doza kadarki dozlarda etkili bir doza ulaşılabilir.

8 mg' dan daha yüksek olan dozlarda son dozu elde etmek için çoklu flaster kullanılabilir. Örneğin 10 mg dozuna ulaşmak için 6 mg ve 4 mg flasterleri birlikte kullanılabilir.

Tedavinin kesilmesi:

Huzursuz bacak sendromu

NEUPRO kademeli olarak kesilmelidir. NEUPRO ile tedavi, tamamen kesilene kadar günlük doz, basamaklı olarak, gün aşırı (2 günde bir) 1 mg düşürülerek azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Bu işlemi takiben rebound (tedavinin kesilmesinin ardından semptomların, başlangıçtaki şiddetinin ötesinde kötüleşmesi) gözlemlenmemiştir.

Parkinson hastalığı

NEUPRO kademeli olarak kesilmelidir. NEUPRO ile tedavi, tamamen kesilene kadar günlük doz basamaklı olarak, her gün 2 mg düşürülerek azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Neupro transdermal kullanım içindir.

Flaster karın, uyluk bölgesi, kalça, lomber dış kısımlar (yan taraf), omuz veya üst kol üzerinde temiz, kuru ve tamamen sağlıklı deriye uygulanmalıdır. 14 gün içinde aynı bölgeye tekrar

uygulama yapılmasından kaçınılmalıdır. NEUPRO kızarmış, tahriş olmuş veya hasarlı deri üzerine uygulanmamalıdır (*bkz. Bölüm 4.4*).

Flasterin kullanımı ve hazır hale getirilmesi:

Her bir flaster tek dozluk paket içinde ambalajlanmıştır. Paket açıldıktan hemen sonra flaster doğrudan uygulanmalıdır. Koruyucu bandın yarısı açılır ve yapışkanlı kısım deri üzerine uygulanır ve sıkıca bastırılır. Sonra, flaster arkaya katlanır ve koruyucu bandın ikinci kısmı çıkartılır. Flasterin yapışkanlı kısmına dokunulmamalıdır. Flasterin iyice yapışmasını sağlamak için avuç içi ile flaster üzerine 20-30 saniye sıkıca bastırılmalıdır.

Flaster kesilerek bölünmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda rotigotin klerensi azalabileceğinden dikkatli olunması önerilir. NEUPRO bu hasta grubunda araştırılmamıştır. Karaciğer yetmezliğinin giderek kötüleştiği vakalarda dozun azaltılması gerekebilir. Hafif ile ağır böbrek yetmezliği olan ve diyaliz gereken hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Akut olarak kötüleşen böbrek fonksiyonu vakalarında da rotigotin düzeylerinde beklenmedik birikme meydana gelebilir. (*bkz. Bölüm 5.2*).

Pediyatrik popülasyon:

NEUPRO'nun güvenilirlik ve etkililiği çocuklarda ve adolesanlarda henüz kanıtlanmamıştır. Mevcut veriler Bölüm 5.2'de verilmiştir fakat huzursuz bacak sendromu olan çocuklarda NEUPRO'nun kullanımı önerilmez.

NEUPRO'nun Parkinson hastalığındaki pediyatrik popülasyon ile ilişkili kullanımı yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

NEUPRO' nun etkin maddesine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Manyetik rezonans görüntüleme veya kardiyoversiyon yapılacak hastalarda kontrendikedir (*bkz. Bölüm 4.4*).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Eğer bir Parkinson hastası rotigotin ile tedavi edilirken hastalığın semptomları yeterli bir şekilde kontrol edilemezse diğer bir dopamin agonistine geçiş yapılması ek yarar sağlayabilir (*bkz. Bölüm 5.1*).

Her iki endikasyonda (Parkinson Hastalığı ve Huzursuz Bacak Sendromu) Gözlemlenen Advers Olaylar:

Manyetik rezonans görüntüleme ve kardiyoversiyon:

NEUPRO' nun sırt tabakası alüminyum içerir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya kardiyoversiyon yapılacak hastalarda deri yanıklarının oluşmasından kaçınmak için NEUPRO çıkartılmalıdır.

Ortostatik hipotansiyon:

Dopamin agonistlerinin sistemik kan basıncı düzenlenmesinde bozulma ile postüral/ortostatik hipotansiyona neden oldukları bilinmektedir. Bu olaylar NEUPRO ile tedavi sırasında da gözlenmiştir. Ancak görülme sıklığı plasebo alan hastalarda saptanan görülme sıklığına benzerdir.

Dopaminerjik tedavi ile ilişkili olarak ortostatik hipotansiyon görülme riski genel olarak vardır. Bu nedenle özellikle tedavi başlangıcında kan basıncının izlenmesi önerilmektedir.

Senkop:

Rotigotin ile yürütülen klinik çalışmalarda, plasebo alan hastalardaki ile benzer oranda senkop gözlenmiştir. Klinik olarak ilişkili kardiyovasküler hastalığı olan hastalar bu çalışmalara dahil edilmediği için, şiddetli kardiyovasküler hastalığı olan hastalar senkop ve presenkop semptomları hakkında sorgulanmalıdır.

Aniden somnolans ve uyku başlangıcı:

NEUPRO' nun somnolans ve ani uykuya dalma epizodları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Günlük aktiviteler sırasında bazı vakalarda herhangi bir uyarıcı bulgu olmaksızın ani uykuya dalma bildirilmiştir. Hastalar doğrudan sorulmadıkça uykulu olma hali veya uyuşukluğu bildirmediğinden, hekim sürekli olarak hastaları uykulu olma hali veya uyuşukluk açısından değerlendirmelidir. Doz azaltımı veya tedavinin sona erdirilmesi dikkatlice değerlendirilmelidir.

İmpuls kontrol bozuklukları

Hastalar düzenli olarak impuls kontrol bozuklukları gelişimi yönünden takip edilmelidir. Hasta ve hasta yakınları, NEUPRO dahil dopamin agonistleri ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama yapma ya da kompulsif satın alma, aşırı yeme ya da kompulsif yeme rahatsızlığı görülebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu tür belirtiler geliştiğinde, doz azaltılması/kademeli olarak tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Nöroleptik malign sendromu:

Dopaminerjik tedavinin aniden kesilmesi ile nöroleptik malign sendromunu düşündüren belirtiler bildirilmiştir. Bu nedenle, ilacın dozunun azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (*bkz. Bölüm 4.2*).

Anormal düşünme ve davranış

Anormal düşünme ve davranış vakaları bildirilmiştir ve paranoyak düşünce, delüzyonlar, halüsinasyonlar, konfüzyon, psikoz-benzeri davranış, dezoryantasyon, agresif davranış, ajitasyon ve deliryumu da içeren çeşitli belirtilerden oluşabilir.

Fibrotik komplikasyonlar:

Ergot-türevi dopaminerjik ilaçlarla tedavi edilen bazı hastalarda, retroperitoneal fibroz, pulmoner infiltrat, plevra efüzyonu, plevra kalınlaşması, perikardit ve kardiyak valvülopati vakaları bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar ilaç kesildiğinde düzelebilir fakat tam anlamıyla düzelmeye her zaman olmayabilir. Bu advers reaksiyonların, bu bileşiklerin ergolin yapısına bağlı olduğunun düşünülmesine rağmen, ergot türevi olmayan dopamin agonistlerinde neden olup olmadığı bilinmemektedir.

Nöroleptikler:

Dopamin agonisti kullanan hastalara antiemetik olarak nöroleptik verilmemelidir (*bkz. Bölüm 4.5*).

Oftalmolojik izleme:

Düzenli olarak veya görme anormallikleri oluşursa hasta oftalmolojik açıdan izlenmelidir.

Isı uygulaması:

Flaster bölgesine dışarıdan ısı (aşırı güneş ışığı, ısıtma yastıkları ve sauna, sıcak banyo gibi diğer ısı kaynakları) uygulanmamalıdır.

Uygulama bölgesi reaksiyonları:

Uygulama bölgesinde deri reaksiyonları görülebilir ve bu reaksiyonlar genellikle hafif veya orta şiddettedir. Uygulama bölgesi yerinin her gün değiştirilmesi (Örn: sağ taraftan sol tarafa ve vücudun üst tarafından alt tarafına) önerilir. 14 gün içinde aynı bölgeye tekrar uygulama yapılmamalıdır. Eğer uygulama bölgesindeki reaksiyonlar bir kaç günden daha uzun sürerse veya inatçı olursa, eğer şiddetinde bir artış olursa, veya deri reaksiyonları uygulama bölgesinin dışına yayılırsa, her hasta için bireysel risk/yarar değerlendirmesi yapılmalıdır.

Eğer transdermal sistemden dolayı deride tahriş veya döküntü olursa, deri iyileşene kadar bu bölge üzerine doğrudan güneş ışığının gelmesinden kaçınılmalıdır çünkü güneş ışığına maruz kalma deri renginde değişikliklere neden olabilir.

NEUPRO kullanımı ile ilişkili jeneralize deri reaksiyonları (Örn: Eritematöz, maküler, papüler döküntü veya kaşıntı dahil alerjik döküntü) gözlenirse, NEUPRO kesilmelidir.

Periferik Ödem:

Parkinson hastaları ile yürütülen klinik çalışmalarda 36 aylık toplam gözlem döneminde 6 aylık spesifik periferik ödem oranları %4 civarında kalmıştır. Periferik ödem ayrıca Huzursuz Bacak Sendromu olan hastalar ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda da gözlenmiştir.

Sülfid hassasiyeti:

NEUPRO sodyum metabisülfid içermektedir. Bu, bazı hassas kişilerde, anafilaktik belirtiler ve hayatı tehdit eden veya ciddiye daha az, astmatik nöbetleri içeren, alerjik tipte reaksiyonlara neden olabilen bir sülfittir.

Sodyum içeriği:

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

Parkinson Hastalarında Gözlemlenen Advers Olaylar:

Dopaminerjik advers reaksiyonlar:

Halüsinasyonlar, diskinezi ve periferik ödem gibi bazı dopaminerjik advers reaksiyonların görülme sıklığı Parkinson hastalarında L-dopa ile birlikte verildiğinde genellikle daha yüksektir. Rotigotin reçetelenirken bu durum göz önüne alınmalıdır.

Huzursuz Bacak Sendromu Olan Hastalarda Gözlemlenen Advers Olaylar:

Augmentasyon:

Huzursuz Bacak Sendromu olan hastalarda augmentasyon oluşabilir. Augmentasyon, belirtilerin akşam daha erken (hatta öğleden sonra) başlaması; belirtilerin şiddetinde artış, diğer ekstremiteleri kapsayacak şekilde belirtilerin yayılması anlamındadır. Rotigotin ile yürütölen uzun süreli klinik çalışmalarda, augmentasyon epizodlarının büyük bir kısmı tedavinin birinci ve ikinci yılında gözlenmiştir. Daha yüksek oranda augmentasyona neden olabileceğinden, Huzursuz Bacak Sendromu için onaylı doz aralığından daha yüksek dozlar verilmemelidir (*bkz. Bölüm 5.1*).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Rotigotin dopamin reseptör agonisti olduğundan, nöroleptikler (Örn: fenotiazinler, tioksantenler, butirofenonlar) veya metoklopramid gibi dopamin antagonistlerinin NEUPRO'nun etkililiğini azaltabileceği düşünülmektedir; bu nedenle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Olası aditif etkileri nedeniyle, rotigotin ile birlikte sedasyon yapan tıbbi ürünler, diğer SSS (santral sinir sistemi) deprestanları (Örn: benzodiazepinler, antipsikotikler, antidepresanlar) veya alkol alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

L-dopa ve karbidopanın, rotigotin ile birlikte uygulanmasının rotigotinin farmakokinetiği üzerine bir etkisi yoktur. Rotigotinin de L-dopa ve karbidopanın farmakokinetikleri üzerine bir etkisi yoktur.

Rotigotinin domperidon ile birlikte uygulanmasının rotigotinin farmakokinetiği üzerine bir etkisi yoktur.

Rotigotinin, 40 mg/gün' lük dozdaki omeprazol (CYP2C19 inhibitörü) ile birlikte uygulanmasının, sağlıklı gönüllülerde rotigotinin farmakokinetiği ve metabolizması üzerine bir etkisi yoktur.

NEUPRO L-dopa'nın dopaminerjik advers reaksiyonlarını arttırabilir ve diğer dopamin reseptör agonistleriyle de tanımlandığı gibi diskineziye neden olabilir ve/veya önceden var olan diskineziyi alevlendirebilir.

Rotigotinin (3 mg/24 saat) birlikte uygulanması oral kontraseptiflerin (0.03 mg etinilestradiol, 0.15 mg levonorgestrel) farmakodinamiği ve farmakokinetiğini etkilememiştir. Hormonal kontrasepsiyonun diğer formlarıyla etkileşimler araştırılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Rotigotin gebelik sırasında kullanılmamalıdır. NEUPRO alan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, etkin ve uygun doğum kontrol yöntemlerini kullanmalıdır.

Gebelik dönemi:

NEUPRO' nun hamile kadınlarda kullanımına ait yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etki gösterilmemiştir, fakat sıçanlarda ve farelerde materno-toksik dozlarda embriyo toksisitesi gözlenmiştir (*bkz. Bölüm 5.3*). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Rotigotin hamilelik esnasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Rotigotin insanlarda prolaktin salgılanmasını azalttığından, laktasyon inhibisyonu beklenir. Sıçanlarda yapılan çalışmalar, rotigotinin ve/veya metabolitlerinin anne sütüne geçtiğini göstermiştir. İnsanlarda emzirme ile ilgili veri olmadığından, rotigotin kullanırken emzirmenin kesilmesi önerilir.

Üreme yeteneği/ Fertilite:

Rotigotinin üreme üzerine etkileri sıçanlarda, tavşanlarda ve farelerde araştırılmıştır. Rotigotin sıçanlarda erkek üretkenliğini etkilememiş fakat özellikle kemirgenlerde prolaktin düzeylerine anlamlı etkileri nedeniyle, sıçanlarda ve farelerde dişilerin doğurganlığını belirgin bir şekilde azaltmıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Rotigotinin araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde önemli etkileri olabilir. Rotigotin ile tedavi edilen ve somnolans ve/veya ani uyku epizodları olan hastalar; dikkat eksikliği sonucunda kendilerinin veya çevrelerindeki insanların ciddi yaralanma veya ölümüne yol açabilecek aktivitelerden (Örn: makine kullanmak) somnolans veya tekrarlayıcı epizodları ortadan kalkıncaya kadar kaçınmaları ve araç kullanmamaları konusunda bilgilendirilmelidir (*bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5*).

4.8 İstenmeyen etkiler

Huzursuz bacak sendromu:

NEUPRO ile tedavi edilen toplam 748 hasta ve plasebo alan 214 hastadan oluşan plasebo kontrollü klinik çalışmanın toplu analiz sonuçlarına göre, NEUPRO alan hastaların % 65.5' i ve plasebo alanların % 33.2' si en az bir advers reaksiyon bildirmiştir.

Tedavinin başında bulantı, kusma gibi dopaminerjik advers reaksiyonlar oluşabilir. Bunlar genellikle hafif ila orta şiddette ve tedaviye devam edilse de geçicidir.

NEUPRO ile tedavi edilen hastaların %10' nundan fazlasında bildirilen advers ilaç reaksiyonları bulantı, uygulama yeri reaksiyonları, astenik durumlar ve baş ağrısıdır.

KÜB ve Kullanma Talimatında da belirtildiği şekilde uygulama yerlerinin sırayla değiştirildiği çalışmalarda, NEUPRO alan 748 hastanın % 34.2' sinde uygulama yeri reaksiyonu görülmüştür. Bu reaksiyonların büyük bir çoğunluğu; hafif ila orta şiddettedir, uygulama bölgesi ile sınırlıdır ve deneklerin % 7.2' sinde NEUPRO' nun kesilmesi ile sonuçlanmıştır.

Tedaviden kesilme oranı:

3 yıla kadar süren 3 klinik çalışmada tedavinin kesilme oranı çalışılmıştır. İlk yılın sonunda tedaviyi bırakan hastaların yüzdesi %25-38, ikinci yılın sonunda %10 ve üçüncü yılın sonunda ise %11' dir. Etkililik ile birlikte güvenilirlik ve augmentasyon periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Aşağıdaki liste, Huzursuz Bacak Sendromu olan hastalarla yapılan yukarıda belirtilen toplu çalışmalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonlarını içermektedir. Sıklık oranı: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000, < 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık gruplandırması içindeki istenmeyen etkiler, en şiddetliden en az şiddetliye doğru sıralanmıştır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık (Anjiyoödem, dil ve dudak ödemi içerebilir)

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uyku atakları/aniden uykuya dalmalar, cinsel istek bozukluğu^a (hiperseksüalite, libido artışı dahil), uykusuzluk, uyku bozukluğu, anormal rüyalar, impuls kontrol bozuklukları^{a,d} [patolojik kumar, dürtüsel tekrarlayıcı davranışlar (punding), aşırı yeme/yeme bozukluğu^b ve kompulsif alışveriş^c dahil]

Yaygın olmayan: Obsesif kompulsif bozukluk, ajitasyon^d

Seyrek: Agresif davranış/agresyon^b, dezoryantasyon^d

Bilinmiyor: Dopamin disregülasyon sendromu^c, algılama bozukluğu^e (halüsinasyon, görsel halüsinasyon, işitsel halüsinasyon, illüzyon), kabuslar^e, paranoya^e, konfüzyon durumu^e, psikotik bozukluk^e, delüzyon^e, deliryum^e

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Somnolans

Bilinmiyor: Sersemlik hissi^e, bilinç düzeyinde bozukluklar^e (senkop, vazovagal senkop, bilinç kaybı), diskinezi^e, postüral sersemlik^e, letarji^e, konvülsiyon^e

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Bulanık görme^e, görme bozukluğu^e, fotopsi^e

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo^e

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Palpitasyonlar^e, atriyal fibrilasyon^e, supraventriküler taşikardi^e

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon

Bilinmiyor: Hipotansiyon^e

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Hıçkırık^e

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kusma, dispepsi

Bilinmiyor: Kabızlık^e, ağız kuruluğu^e, karın ağrısı^e

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı

Bilinmiyor: Eritem^e, aşırı terleme^e, yaygın kaşıntı^e, deri tahrişi^e, kontakt dermatit^e, yaygın döküntü^e

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Erektile disfonksiyon^e

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Uygulama bölgesi reaksiyonları^a (eritem, kaşıntı, irritasyon, döküntü, dermatit, veziküller, ağrı, ekzema, inflamasyon, şişme, renk değişikliği, papüller, tahriş, ürtiker, aşırı hassasiyet dahil), astenik durumlar^a (yorgunluk, asteni, kırıklık dahil)

Yaygın: İritabilite, periferik ödem

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kilo azalması^e, karaciğer enzimlerinde yükselme^e (GGT, ALT, AST dahil), kilo artışı^e, kalp atım hızında artışı^e, CPK düzeyinde artışı^{d,e} (bkz. Özel popülasyonlar)

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Bilinmiyor: Düşme

^a Yüksek seviye terimi.

^b Açık etiketli çalışmalarda görülmüştür.

^c Pazarlama sonrası deneyimde görülmüştür.

^d 2011'deki çift-kör plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen veri havuzunda görülmüştür.

^e Parkinson hastalığı olan hastalarla yürütülen çalışmalarda görülmüştür.

Parkinson hastalığı:

Plasebo kontrollü klinik çalışmaların toplu verilerinde (NEUPRO ile tedavi edilen toplam 1307 ve plasebo alan toplam 607 hasta) NEUPRO ile tedavi edilen hastaların %72.5' inde ve plasebo alan hastaların %58.0' inde en az bir advers reaksiyon bildirilmiştir.

Tedavinin başlangıcında mide bulantısı ve kusma gibi dopaminerjik advers reaksiyonlar görülebilir. Bunlar, genellikle hafif veya orta şiddettedir ve tedavi sürdürülse bile geçicidir.

NEUPRO transdermal flaster ile tedavi edilen hastaların %10' undan fazlasında bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR' ler) mide bulantısı, kusma, uygulama bölgesi reaksiyonları, somnolans, sersemlik hissi ve baş ağrısıdır.

Uygulama bölgesinin Kısa Ürün Bilgilerinde ve Hasta Kullanma Talimatındaki talimatlarda belirtildiği şekilde değiştirilerek yapıldığı çalışmalarda, NEUPRO transdermal flaster kullanan 830 hastanın %35.7' sinde uygulama bölgesi reaksiyonları görülmüştür. Bu reaksiyonların çoğu hafif veya orta şiddette ve uygulama bölgesi ile sınırlıdır ve NEUPRO kullanan deneklerin sadece % 4.3' ünde NEUPRO tedavisinin kesilmesi ile sonuçlanmıştır.

Aşağıdaki liste Parkinson hastalarında yapılan yukarıda belirtilen toplu çalışmalarda görülen advers ilaç reaksiyonlarını kapsamaktadır. Sıklık oranı: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$) , bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplandırması içinde istenmeyen etkiler, en şiddetliden en az şiddetliye doğru sıralandırırlarak sunulmuştur.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık (Anjiyoödem, dil ve dudak ödemi içerebilir)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Algılama bozukluğu^a (halüsinasyon, görsel halüsinasyon, işitsel halüsinasyon, illüzyon), uykusuzluk, uyku bozukluğu, kabuslar, anormal rüyalar, impuls kontrol bozuklukları^{a,d} [patolojik kumar, dürtüsel tekrarlayıcı davranışlar (punding), aşırı yeme/yeme bozukluğu^b ve kompulsif alışveriş^c dahil]

Yaygın olmayan: Uyku atakları/aniden uykuya dalmalar, paranoya, cinsel istek bozuklukları^a (hiperseksüelite, libido artışı dahil), , konfüzyon durumu, dezoryantasyon^d, ajitasyon^d

Seyrek: Psikotik bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk, agresyon/agresif davranış, delüzyon^d, deliryum^d

Bilinmiyor: Dopamin disregülasyon sendromu^c

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Somnolans, sersemlik hissi, baş ağrısı

Yaygın: Bilinç düzeyinde bozukluklar^a (senkop, vazovagal senkop, bilinç kaybı), diskinezi, postüral sersemlik, letarji

Seyrek: Konvülsiyon

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme, görme bozukluğu, fotopsi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Palpitasyonlar

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon

Seyrek: Supraventriküler taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Hıçkırık

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Mide bulantısı, kusma

Yaygın: Kabızlık, ağız kuruluğu, dispepsi,

Yaygın olmayan: Karın ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıklar

Yaygın: Eritem, aşırı terleme, kaşıntı

Yaygın olmayan: Yaygın kaşıntı, deri tahrişi, kontakt dermatit

Seyrek: Yaygın döküntü

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Uygulama bölgesi reaksiyonları^a (eritem, kaşıntı, irritasyon, döküntü, dermatit, vezikül, ağrı, egzema, enflamasyon, şişme, renk değişikliği, papül, deri tahrişi, aşırı duyarlılık ürtiker dahil)

Yaygın: Periferik ödem, astenik durumlar^a (yorgunluk, asteni, kırıklık dahil)

Seyrek: İrritabilite

Araştırmalar

Yaygın: Kilo azalması

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde yükselme (GGT, ALT, AST dahil), kilo artışı, kalp atım hızında artış, CPK düzeyinde artış^d (bkz. Özel popülasyonlar)

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın: Düşme

^a Yüksek seviye terimi.

^b Açık etiketli çalışmalarda görülmüştür.

^c Pazarlama sonrası deneyimde görülmüştür.

^d 2011'deki çift-kör plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen veri havuzunda görülmüştür.

Her iki endikasyon

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması:

Uyku ve somnolansın aniden başlaması

NEUPRO somnolans (gün içinde aşırı somnolans ve ani uykuya dalma epizodları dahil) ile ilişkili bulunmuştur. İzole vakalarda araç kullanırken “ani uykuya dalma” motorlu araç kazaları ile sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.7).

İmpuls kontrol bozukluklarıNEUPRO dahil dopamin reseptör agonistleri ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama yapma veya satın alma, aşırı yeme ve kompulsif yeme rahatsızlığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4)

Özel popülasyonlar

Japonya'da rotigotin ile yürütülen klinik çalışmalarda, artmış kreatin fosfokinaz (CPK) düzeylerine ilişkin advers reaksiyonlar gözlenmiştir. Çift kör Parkinson hastalığı ve Huzursuz Bacak Sendromu (HBS) çalışmalarında bu durum, rotigotin kullanan Japon deneklerin %3.4'ünde görülmüşken, plasebo kullanan deneklerin %1.9'unda gerçekleşmiştir. Tüm çift kör ve açık etiketli çalışmalarda gözlenen artmış CPK düzeyine ilişkin advers reaksiyonların çoğunluğu analiz edilmiş ve hafif şiddetli olarak nitelendirilmiştir. CPK düzeyleri diğer popülasyonlarda rutin olarak ölçülmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

En çok olası advers olaylar, dopamin agonistinin farmakodinamik profili ile ilişkili olarak mide bulantısı, kusma, hipotansiyon, istemsiz hareketler, halüsinasyonlar, konfüzyon, konvülsiyonlar ve diğer santral dopaminerjik uyarılma belirtileri olabilir.

Dopamin reseptör agonistlerinin doz aşımının bilinen bir antidotu yoktur. Şüpheli bir doz aşımı durumunda flaster(ler)in çıkarılması dikkate alınmalıdır. Çünkü flaster çıkarıldıktan sonra etkin madde alımı durdurulur ve rotigotinin plazma konsantrasyonu hızla azalır. Hasta kalp hızı, kalp ritmi ve kan basıncı bakımından yakından izlenmelidir.

Doz aşımının tedavisinde, yaşamsal belirtilerin sürdürülmesi için genel destek önlemlerinin alınması gerekir. Rotigotin diyaliz ile elimine edilmediğinden diyalizin yararlı olması beklenmez.

Eğer rotigotin tedavisinin kesilmesi gerekli ise, nöroleptik malign sendromu oluşumunu önlemek amacıyla tedavi kademeli olarak kesilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-parkinson grubu ilaçlar, Dopamin reseptör agonistleri, Rotigotin
ATC kodu: N04BC09

Rotigotin, Parkinson hastalığının ve Huzursuz Bacak Sendromunun bulgu ve belirtilerinin tedavisinde kullanılan ergolinik olmayan dopamin agonistidir.

Etki mekanizması:

Rotigotinin Parkinson hastalığı üzerine yararlı etkisini, beyinde kaudat-putamen D₃, D₂ ve D₁ reseptörlerini aktive ederek gösterdiği düşünülmektedir.

Rotigotinin Huzursuz Bacak Sendromu (HBS) tedavisinde kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Rotigotinin dopamin reseptörleri aracılığıyla etki gösterebileceği düşünülmektedir.

Farmakodinamik Etkiler

Çeşitli reseptör alt tiplerindeki fonksiyonel aktivitesi ve beyindeki dağılımı ile ilgili olarak, rotigotin; D₁, D₄ ve D₅ reseptörler üzerinde de etki gösteren bir D₂ ve D₃ reseptör agonisti olarak tanımlanır. Dopaminerjik olmayan reseptörler arasında, rotigotin alpha2B' de antagonizim ve 5HT1A reseptörlerde agonizim gösterir fakat rotigotinin 5HT2B reseptör üzerine aktivitesi yoktur.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

Huzursuz bacak sendromundaki klinik çalışmalar

NEUPRO' nun etkililiği idiyopatik Huzursuz Bacak Sendromu (HBS) olan 1,400 hastanın katıldığı 5 plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Etkililik, kontrollü çalışmalarda, 29 haftaya kadar tedavi edilen hastalarda gösterilmiştir. Etki, 6 aylık bir süre boyunca korunmuştur.

Uluslararası HBS Çalışma Grubu Değerlendirme Ölçeği (IRLS) toplam puanında ve Klinik Global İzlenim (CGI) Madde 1 puanında (Hastalığın Şiddeti) başlangıca göre değişiklikler primer etkililik parametreleridir. Her iki primer etkililik parametresi için, plaseboya karşı 1 mg, 2 mg ve 3 mg dozları için istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir. Orta ile ağır şiddetli HBS' u olan hastalarda 6 aylık idame tedavisinin IRLS başlangıç puanı plasebo için 30.7' den 20.7' e, NEUPRO için ise 30.2' den 13.8' e düzelmiştir. Düzenlenen ortalama fark -6.5 nokta idi (GA₉₅ -8.7; -4.4, p<0.0001). CGI-I cevap verenlerin oranları (iyi derecede düzelmiş, çok iyi derecede düzelmiş olarak) plasebo ve NEUPRO için sırasıyla %43 ve %67.5' dur (%24.5 fark GA₉₅: %14.2; %34.8, p<0.0001).

Plasebo kontrollü 7 haftalık bir çalışmada polisomnografik parametreler araştırılmıştır. NEUPRO ile Periyodik Ekstremitte Hareket İndeksi (PLMI) 50.9' dan 7.7' ye anlamlı ölçüde düşerken, plasebo ile 37.4' den 32.7' ye düşmüştür (p< 0.001).

Augmentasyon

6 aylık çift-kör plasebo kontrollü 2 çalışmada klinik açıdan anlamlı augmentasyon rotigotin alan hastaların %1.5' unda plasebo alan hastaların ise %0.5' inde gözlenmiştir. 2 açık etiketli 12 aylık takip çalışmasında klinik açıdan anlamlı augmentasyon oranı %2.9' dur. Bu hastaların hiçbiri augmentasyon nedeniyle tedaviyi sona erdirmemiştir. 5 yıllık bir açık etiketli tedavi çalışmasının analizi, augmentasyonun HBS (Huzursuz Bacak Sendromu) için onaylı doz kuvvetleri (1-3mg) ile tedavi edilen hastaların %11.9' unda oluştuğunu göstermektedir ve bunların %5.1' inin klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmektedir. Augmentasyon epizodlarının büyük bir kısmı tedavinin birinci ve ikinci yılında meydana gelmiştir. Bu çalışma ayrıca, 4mg dozun uygulanmasına izin vermektedir ki bu doz yüksek oranda augmentasyona neden olmaktadır. HBS tedavisi için 4mg doz kuvveti onaylı değildir.

Parkinson hastalığındaki klinik çalışmalar

İdiyopatik Parkinson hastalığının bulgu ve belirtilerinin tedavisinde NEUPRO' nun etkililiği, dört pivotal, paralel, randomize, çift-kör plasebo kontrollü çalışma ve Parkinson hastalığının spesifik durumlarını inceleyen üç çalışmayı içeren çok uluslu bir ilaç geliştirme programı ile değerlendirilmiştir.

İdiyopatik Parkinson hastalığının bulgu ve belirtilerinin tedavisinde NEUPRO' nun etkililiğini araştıran pivotal iki çalışma (SP512 Part I ve SP513 Part I), eş zamanlı dopamin agonisti tedavisi almayan ve hiç L-dopa almamış veya bir önceki L-dopa tedavisi 6 ay veya 6 aydan daha kısa olan hastalarda yapılmıştır.

Primer sonuç değerlendirmesi, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeğinin (UPDRS) Motor Muayene bileşeninin (III. kısım) puanı ile günlük yaşam aktivitesi (ADL) (II. kısım) puanı toplamıdır.

Etkililik, deneğin tedaviye verdiği yanıt yanında ADL ve Motor Muayene (UPDRS kısım II+III) birleşik mutlak puanlardaki iyileşmeye dayanarak saptanmıştır.

SP512 Part I çift kör çalışmasında 177 hasta rotigotin ve 96 hasta plasebo almıştır. Hastalar 2 mg ile başlanarak maksimum 6 mg' a kadar haftalık 2 mg' lık doz artışları yapılarak kendilerine uygun optimum dozda rotigotin veya plaseboya titre edilmiştir. Her bir tedavi grubundaki hastalar 6 ay boyunca optimum dozlarında tedaviyi sürdürmüşlerdir.

Rotigotin ile tedavi edilen deneklerin %91' inde idame tedavisinin sonunda ulaşılan optimum doz, izin verilen en yüksek doz olan 6 mg' dır. Rotigotin ile tedavi edilen deneklerin %48' inde ve plasebo alan deneklerin %19' unda %20 iyileşme görülmüştür (farklılık %29 GA_{%95} %18; %39, p<0.0001). Rotigotin ile UPDRS skorunda (II+III. kısım) ortalama düzelme -3.98 puandır (başlangıç 29.9 puan). Plasebo alan hastalarda ise 1.31 puan olup, kötüleşme göstermiştir (başlangıç 30.0 puan). Aradaki fark 5.28 puandır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.0001).

SP513 Part I çift kör çalışmasında 213 hasta rotigotin, 227 hasta ropinirol ve 117 hasta plasebo almıştır. Hastalar 2 mg ile başlanarak maksimum 8 mg' a kadar dört haftada haftalık 2 mg' lık doz artışları yapılarak optimum rotigotin dozuna titre edilmiştir. Ropinirol grubundaki hastalar maksimum günde 24 mg olacak şekilde 13 haftada optimum doza titre edilmişlerdir. Her tedavi grubundaki hastalar 6 ay boyunca idamede kalmışlardır.

İdame tedavisinin sonunda rotigotin ile tedavi edilen deneklerin %92' sinde ulaşılan optimum doz, izin verilen en yüksek doz olan 8 mg/24 saat'tir. Rotigotin ile tedavi edilen deneklerin %52' sinde, ropinirol alan deneklerin %68' inde ve plasebo alan deneklerin %30' unda %20 iyileşme olduğu belirlenmiştir (plaseboya karşı rotigotin farkı %21.7; GA_{%95} %11.1; %32.4, plaseboya karşı ropinirol farkı %38.4; GA_{%95} %28.1; %48.6, rotigotine karşı ropinirol farkı %16.6; GA_{%95} %7.6; %25.7). UPDRS skorunda (II+III. kısım) ortalama düzelme rotigotin ile tedavi edilen hastalarda 6.83 puan (başlangıç 33.2 puan), ropinirol ile tedavi edilen hastalarda 10.78 (başlangıç 32.2 puan), plasebo alan hastalarda ise 2.33 puandır (başlangıç 31.3 puan). Aktif tedaviler ve plasebo arasındaki tüm farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu çalışma rotigotin'in ropinirol kadar etkili olduğunu göstermekte başarılı olmamıştır.

Çok merkezli, çokuluslu, açık etiketli bir takip çalışmasında (SP824), bir gecede ropinirol, pramipeksol ya da kabergolinden rotigotin transdermal flasterine geçilmesinin tolerabilitesi ve idiopatik Parkinson hastalığı olan deneklerin semptomları üzerindeki etkisi üzerinde çalışılmıştır. 47'si günlük 9 mg'a kadar ropinirol ile, 47'si günlük 2 mg'a kadar pramipeksol ile ve 22'si günlük 3 mg'a kadar kabergolin ile tedavi edilen toplam 116 hastanın oral tedavileri, günlük 8mg'a kadar rotigotin ile değiştirilmiştir. Rotigotine geçiş uygulanabilir olmuştur; daha önce ropinirol alan sadece 2 hastada, pramipeksol alan 5 hastada ve kabergolin alan 4 hastada minör bir doz ayarlaması (ortalama günlük 2 mg) gerekmiştir. UPDRS kısım I-IV skorlarında iyileşmeler görülmüştür. Güvenlilik profili daha önceki çalışmalarda gözlenenlerden farklı değildir.

Randomize, açık bir etiketli bir çalışmada (SP825), erken dönem Parkinson hastalığı olan hastaların 25'i rotigotin tedavisine, 26'sı ropinirole randomize edilmiştir. Her iki tedavi kolu, sırası ile günlük 8 mg'lık ya da günlük 9 mg'lık optimal veya maksimum doza titre edilmiştir. Her iki tedavide de erken sabah motor fonksiyonunda ve uykuda düzelmeler görülmüştür. Motor semptomlar (UPDRS III. kısım) 4 haftalık idameden sonra, rotigotin ile tedavi edilenlerde 6.3 ±

1.3 puan, ropinirol grubuna ise 5.9 ± 1.3 puan kadar düzelme göstermiştir. Uyku (PDSS) rotigotin ile tedavi edilenlerde 4.1 ± 13.8 puan, ropinirol ile tedavi edilenlerde ise 2.5 ± 13.5 puan kadar düzelme göstermiştir. Uygulama yeri reaksiyonları dışında, güvenilirlik profili benzerdir.

SP824 ve SP825 çalışmalarında, başlangıç karşılaştırma çalışmasından itibaren rotigotin ve ropinirolün eşdeğer dozlarda benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir.

Eş zamanlı levodopa tedavisi alan hastalarda iki ek pivotal çalışma (SP650DB ve SP515) yapılmıştır. Primer sonuç değerlendirmesi "off" süredeki (saat) azalmadır. Etkililik deneğin tedaviye verdiği yanıtı ve "off" olarak harcanan süredeki mutlak iyileşmeye dayanarak saptanmıştır.

SP650DB kodlu çift kör çalışmada, 113 hasta maksimum 8 mg' a kadar, 109 hasta maksimum 12 mg' a kadar rotigotin ve 119 hasta da plasebo almıştır. Hastalar 4 mg' dan başlayarak haftalık 2 mg' lık artışlarla optimum dozda rotigotin veya plaseboya titre edilmişlerdir. Her tedavi grubundaki hastalar 6 ay boyunca kullandıkları optimum dozda kalmışlardır.

İdame tedavisinin sonunda 8 mg ve 12 mg rotigotin alan deneklerin sırasıyla %57 ve %55' inde ve plasebo alan deneklerin %34' ünde en az %30 iyileşme görülmüştür (%22 ve %21 fark; sırasıyla $GA_{\%95}$ %10; %35, ve %8; %33, $p < 0.001$, her iki rotigotin grubu için). Rotigotin alan grupta "off" sürede ortalama azalmalar sırasıyla 2.7 ve 2.1 saat, plasebo alan grupta ise 0.9 saattir. Farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla, $p < 0.001$ ve $p = 0.003$).

SP515 kodlu çift kör çalışmada 201 hasta rotigotin, 200 hasta pramipeksol ve 100 hasta plasebo almıştır. Bu hastalar 4 mg' dan başlayarak haftalık 2 mg' lık artışlarla maksimum 16 mg' a kadar optimum rotigotin dozlarına titre edilmişlerdir. Pramipeksol grubunda hastalar birinci haftada 0.375 mg, ikinci haftada 0.75 mg almışlardır ve maksimum günde 4.5 mg' a kadar haftalık 0.75 mg' lık artışlar yapılarak optimum dozlarına titre edilmiştir. Her tedavi grubundaki hasta tedaviye 4 ay boyunca idame etmiştir.

İdame tedavisinin sonunda rotigotin alan deneklerin %60' ında, pramipeksol alan deneklerin %67' sinde ve plasebo alan deneklerin %35' inde en az %30 iyileşme görülmüştür (plaseboya karşı rotigotin farkı %25; $GA_{\%95}$ %13; %36, plaseboya karşı pramipeksol farkı %32; $GA_{\%95}$ %21; %43, rotigotine karşı pramipeksol farkı %7, $GA_{\%95}$ %-2; %17). "Off" süresinde ortalama azalma, rotigotin alanlarda 2.5 saat, pramipeksol alanlarda 2.8 saat ve plasebo alanlarda 0.9 saattir. Aktif tedavi ve plasebo grupları arasındaki tüm farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bir ileri çokuluslu, çift-kör çalışma (SP889); erken sabah motor semptomların kontrolünde yetersiz kalınan erken veya geç evre Parkinson hastalığı olan 287 hastada yürütülmüştür. Bu hastaların %81.5' i eşzamanlı levodopa tedavisi almaktadır. 190 hasta rotigotin, 97 hasta plasebo almıştır. Hastalar, plasebo veya rotigotin optimum dozuna; 2mg' lık başlangıç dozu ve haftalık 2mg' lık artışlarla 8 hafta boyunca 16mg' lık bir maksimum doza çıkararak titre edilmiştir. Her iki tedavi grubundaki hastalar, 4 hafta süreyle optimum dozlarında idame etmişlerdir. UPDRS III.

Kısım ile değerlendirilen erken sabah motor fonksiyonu ile birlikte değiştirilmiş Parkinson Hastalığı Uykü Skalası (PDSS-2) ile ölçülen geceleri görülen uyku bozukluğu primer sonuç ölçümleridir. İdame tedavisinin sonunda, rotigotin ile tedavi edilen hastalarda, ortalama UPDRS III. Kısım skoru 7.0 puan (başlangıç değeri: 29.6); ve plasebo grubunda 3.9 puan (başlangıç değeri: 32.0) düzelmiştir. Ortalama PDSS-2 toplam skorunda düzelmeye; rotigotin ile tedavi edilen hastalarda 5.9 puan (başlangıç değeri: 19.3) ve plasebo grubunda ise 1.9 puandır (başlangıç değeri: 20.5). Bu primer değişkenler için tedavi farkları istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0002$ ve $p<0.0001$).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Uygulamayı takiben rotigotin, transdermal flasterden sürekli olarak salınır ve deriden emilir. Flaster uygulamasından bir ile iki gün sonra kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılır ve flasterin 24 saat boyunca deri üzerinde kaldığı günde bir kez uygulamayla, stabil düzeyde kalır. Rotigotin plazma konsantrasyonları 1 mg ile 24 mg doz aralığında dozla orantılı olarak artar.

Flaster içindeki aktif maddenin yaklaşık %45' i 24 saat içinde deriye salınmaktadır. Transdermal uygulamadan sonra mutlak biyoyararlanım yaklaşık %37' dir.

Flaster uygulama bölgesinin yerinin değiştirilmesi plazma düzeylerinin günden güne değişmesi ile sonuçlanabilir. Rotigotinin biyoyararlanımındaki farklılıklar %2' den (lomber dış kısımlara göre üst kol) %46'ya (uyluğa göre omuz) değişkenlik göstermiştir. Ancak, klinik sonuçlarda geçerli bir etki görülmemektedir.

Dağılım:

Rotigotinin plazma proteinlerine *in vitro* bağlanması yaklaşık %92' dir. İnsanlarda görülen dağılım hacmi yaklaşık 84 L/kg' dır.

Biyotransformasyon:

Rotigotin, büyük oranda karaciğerde metabolize olur. Rotigotin, N-dealkilasyon ile birlikte doğrudan ve sekonder konjugasyon ile metabolize olur. *In vitro* sonuçlar, farklı CYP izoformlarının rotigotinin N-dealkilasyonunu katalize edebileceğini göstermiştir. Ana metabolitler, biyolojik olarak inaktif olan N-desalkil-metabolitler yanında ana bileşiğin sülfat ve glukuronid konjugatlarıdır. Metabolitler üzerine bilgi tam değildir.

Eliminasyon:

Rotigotin dozunun yaklaşık %71' i idrarla ve %23' ü dışkı ile atılır.

Rotigotinin transdermal uygulamadan sonraki klerensi yaklaşık olarak 10 L/dak' dır ve toplam eliminasyon yarı ömrü 5 ila 7 saattir. Farmakokinetik profil, yaklaşık 2-3 saatlik bir başlangıç yarılanma ömrü ile bifazik bir eliminasyon gösterir.

Flaster transdermal olarak uygulandığından, gıda ve gastrointestinal koşullardan etkilenmesi beklenemez.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Rotigotin plazma konsantrasyonları 1 mg ile 24 mg doz aralığında dozla orantılı olarak artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

NEUPRO ile tedavi düşük dozda başlatıldığından ve optimum terapötik etkiyi elde etmek için, klinik toleransa göre, kademeli olarak titre edildiğinden, cinsiyet, ağırlık veya yaşa göre doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Karaciğer/Böbrek yetmezliği:

Orta siddetli karaciğer yetmezliği veya hafif ile ağır böbrek yetmezliği olan deneklerde rotigotinin plazma düzeylerinde anlamlı artış gözlenmemiştir. NEUPRO, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

Rotigotinin konjugatlarının ve desalkil metabolitlerinin plazma düzeyleri böbrek fonksiyon bozukluğunda artmaktadır. Ancak, bu metabolitlerin klinik etkiye katkısı beklenmez.

Pediyatrik popülasyon:

Huzursuz bacak sendromu olan adölesan hastaların (13-17 yaş arası, n=24) 0.5mg ila 3 mg/24 saatlik çoklu dozlarla tedavisini takiben elde edilen sınırlı farmakokinetik veri, rotigotine sistemik maruziyetin erişkinler ile benzer olduğunu göstermiştir. Etkililik/güvenlilik verileri, maruziyet ile cevap arasında bir bağlantı göstermek konusunda yeterli değildir (ayrıca Bölüm 4.2'deki pediyatrik bilgiye bakınız).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Yinelenen doz ve uzun süreli toksisite çalışmalarında, başlıca etkiler dopamin agonisti ile ilişkili farmakodinamik etkiler ve buna bağlı prolaktin salgılanmasında azalma ile ilişkilidir.

Pigmentli sıçan ve maymunlarda, rotigotinin tek doz uygulanmasını takiben melanin içeren dokulara (Örn: gözler) bağlanma görülmüştür, fakat 14 günlük gözlem döneminde yavaşça kaybolmuştur.

Albino sıçanlarda yapılan 3 aylık bir çalışmada, mg/m² bazında önerilen maksimum insan dozunun 2.8 katına eşdeğer bir dozda transmisyon mikroskopisi ile retina dejenerasyonu gözlenmiştir. Etkiler dişi sıçanlarda daha belirgindir. Spesifik patolojiyi daha iyi değerlendirmek için ek çalışmalar yapılmamıştır. Toksikoloji çalışmasında kullanılan türlerde yapılan rutin göz histopatolojik değerlendirmesinde retina dejenerasyonu hiçbir türde, hiçbir çalışmada gözlenmemiştir. Bu bulguların insanlarda geçerliliği bilinmemektedir.

Karsinogenesis çalışmasında erkek sıçanlarda Leyding hücreli tümörler ve hiperplazi gelişmiştir. Malign tümörler çoğunlukla orta ve yüksek doz alan dişilerin uterusunda bildirilmiştir.

Sıçanlarda yaşam boyu tedavinin ardından görülen bu değişiklikler dopamin agonistlerinin iyi bilinen etkileridir ve insanlarla ilişkili olmadığı yönünde değerlendirilir.

Rotigotinin üreme üzerine etkileri sıçanlarda, tavşanlarda ve farelerde araştırılmıştır. Rotigotin üç türde de teratojenik değildir, fakat sıçanlarda ve farelerde materno-toksik dozlarda embriyotoksiktir. Rotigotin sıçanlarda erkek üretkenliğini etkilememiş fakat özellikle kemirgenlerde prolaktin düzeylerine anlamlı etkileri nedeniyle, sıçanlarda ve farelerde dişilerin doğurganlığını belirgin bir şekilde azaltmıştır.

Farelerde rotigotin Ames testinde gen mutasyonlarını indüklememiştir, ancak metabolik aktivasyon ile *in vitro* Lenfoma Tayininde etkilerini göstermiştir, metabolik aktivasyon olmadan ise daha zayıf bir etki göstermiştir. Bu mutajenik etki, rotigotinin klastojenik etkisine atfedilebilir. Bu etki *in vivo* olarak Fare Mikronükleus Testinde ve Sıçan Programlanmamış DNA Sentezi (UDS) testinde doğrulanmamıştır.

Azalan bağıl toplam hücre gelişimi ile az çok paralel çalıştığından bileşenin sitotoksik etkisi ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, bir tane pozitif *in vitro* mutajenite testinin geçerliliği bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Silikonize, alüminize poliester film, renkli pigment (titanyum dioksit (E171), sarı pigment 95, kırmızı pigment 166) tabakası ile kaplı ve kırmızı pigment 144, sarı pigment 95, siyah pigment 7 ile baskılı

Poli(dimetilsiloksan, trimetilsilil silikat)-kopolimerizat,

Povidone K90,

Sodyum metabisülfid (E223),

Askorbil palmitat (E304) ve

DL- α - tokoferol (E307)

Transparan floropolimer kaplı poliester film

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanamaz.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda tek kullanımlık paketi açınız: Bir tarafı etilen kopolimerden (en içteki tabaka), alüminyum folyodan, düşük yoğunluklu polietilen film ve kağıttan; diğer tarafı polietilenden (en içteki tabaka), alüminyumdan, etilen kopolimerden ve kağıttan oluşur.

Karton 28 transdermal flaster içerir ve her bir flaster tek kullanımlık paketler içindedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanımdan sonra flaster halen etkin madde içerir. Bu nedenle deri üzerinden çıkarıldıktan sonra, kullanılan flaster yapışkan tarafı içe gelecek şekilde ikiye katlanmalıdır, bu şekilde matriks tabakası dışarıya açılmaz ve daha sonra flaster orjinal tek kullanımlık paketi içine geri konmalıdır ve sonra atılmalıdır. Kullanılmış veya kullanılmamış olan flasterler eczaneye geri verilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü” yönetmeliği ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Manufacturing Ireland Ltd. lisansı ile
UCB Pharma A.Ş.
Palladium Tower, Barbaros Mah. Kardelen Sok. No:2 Kat:24/80
34746 Ataşehir, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

133/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.06.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ