

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rotigotine Medical Valley 2 mg/24 timer depotplaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert plaster frigjør 2 mg rotigotin i løpet av 24 timer. Hvert plaster på 9,2 cm² inneholder 3,68 mg rotigotin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster.

Tynt matriksplaster, rektangulært med avrundede kanter. Yttersiden av støttelaget er beige og påtrykt «Rotigotine 2 mg/24 h».

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

”Restless legs”-syndrom

Rotigotine Medical Valley er indisert for symptomatisk behandling av moderat til alvorlig idiopatisk ”restless legs”- syndrom (RLS) hos voksne.

Parkinsons sykdom

Rotigotine Medical Valley er indisert for behandling av tegn og symptomer på tidlige stadier av idiopatisk Parkinsons sykdom, som monoterapi (dvs. uten levodopa) eller i kombinasjon med levodopa, dvs. gjennom hele sykdomsforløpet til sene stadier der effekten av levodopa avtar eller varierer og det oppstår fluktuasjoner i terapeutisk effekt (”end of dose”- eller ”on-off”-fluktuasjoner).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseanbefalingene er gitt i henhold til nominell dose.

”Restless legs”-syndrom

Én daglig dose bør starte med 1 mg/24 timer. Avhengig av den enkelte pasientens respons kan dosen økes med 1 mg/24 timer hver uke til en maksimal dose på 3 mg/24 timer. Behovet for fortsatt behandling bør revurderes hver 6. måned.

Parkinsons sykdom

Dosering hos pasienter med tidlige stadier av Parkinsons sykdom

Én daglig dose bør starte med 2 mg/24 timer og så økes med 2 mg/24 timer hver uke til effektiv dose oppnås. Maksimal dose er 8 mg/24 timer.

4 mg/24 timer kan være en effektiv dose for noen pasienter. For de fleste pasienter oppnås en effektiv dose innen 3 eller 4 uker, med doser på henholdsvis 6 mg/24 timer eller 8 mg/24 timer.

Maksimal dose er 8 mg/24 timer.

Dosering hos pasienter med fremskredne stadier av Parkinsons sykdom med fluktuasjoner:

Én daglig dose bør starte med 4 mg/24 timer og så økes med 2 mg/24 timer hver uke til effektiv dose oppnås. Maksimal dose er 16 mg/24 timer.

4 mg/24 timer eller 6 mg/24 timer kan være effektive doser for noen pasienter. For de fleste pasienter oppnås en effektiv dose innen 3 til 7 uker, med doser på 8 mg/24 timer. Maksimal dose er 16 mg/24 timer.

For å oppnå høyere doser enn 8 mg/24 timer kan det benyttes flere plastre. 10 mg/24 timer kan for eksempel oppnås ved å kombinere et plaster på 6 mg/24 timer og et plaster på 4 mg/24 timer.

Rotigotine Medical Valley påsettes én gang daglig. Plasteret bør påsettes på omtrent samme tidspunkt hver dag. Plasteret sitter på huden i 24 timer og skiftes så ut med et nytt. Plasteret bør settes på et nytt sted hver gang.

Hvis pasienten glemmer å sette på plasteret på det vanlige tidspunktet eller hvis plasteret løsner, skal det settes på et nytt plaster for resten av dagen.

Seponering av behandling

"Restless legs"-syndrom

Behandlingen med Rotigotine Medical Valley bør avsluttes gradvis. Den daglige dosen bør reduseres i trinn på 1 mg/24 timer helst annenhver dag inntil behandlingen med Rotigotine Medical Valley avsluttes helt (se pkt. 4.4). Ved å følge denne framgangsmåten er det ikke sett noen rebound-effekt (forverring av symptomer etter avsluttet behandling, utover intensiteten som ble sett i starten).

Parkinsons sykdom

Behandlingen med Rotigotine Medical Valley bør avsluttes gradvis. Den daglige dosen bør reduseres i trinn på 2 mg/24 timer helst annenhver dag inntil behandlingen med Rotigotine Medical Valley avsluttes helt (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, fordi dette kan gi nedsatt rotigotinclearance. Behandling med rotigotin er ikke undersøkt i denne pasientgruppen. Det kan være nødvendig å redusere dosen dersom leverfunksjonen forverres ytterligere.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkl. dialysepasienter. Uventet akkumulering av rotigotin kan også oppstå ved akutt forverring av nyrefunksjonen (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av rotigotin hos barn og ungdom har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis vedrørende bruk hos barn med RLS.

Det er ikke relevant å bruke Rotigotine Medical Valley i den pediatriske populasjonen ved Parkinsons sykdom.

Administrasjonsmåte

Rotigotine Medical Valley er til transdermal bruk.

Plasteret skal festes på ren, tørr og intakt hud på abdomen, låret, hoften, flanken, skulderen eller overarmen. Unngå å feste plasteret på samme sted før det har gått 14 dager. Rotigotine Medical Valley-plasteret må ikke festes på hud som er rød, irritert eller skadet (se pkt. 4.4).

Bruk og håndtering

Hvert plaster er pakket i en dosepose, og bør settes på rett etter at doseposen er åpnet. Den ene halvdelen av beskyttelsesfilmen fjernes, og den klebrige siden påføres og trykkes mot huden. Deretter brettes plasteret tilbake, og den andre delen av filmen fjernes. Den klebrige delen av plasteret bør ikke berøres. Plasteret trykkes hardt mot huden med håndflaten i ca. 30 sekunder slik at det sitter godt på.

Plasteret skal ikke deles opp i biter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Magnetisk resonanstomografi (MR) eller elektrokonvertering (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis en pasient med Parkinsons sykdom har liten effekt av rotigotinbehandlingen, kan bytte til en annen dopaminagonist føre til bedre terapieresultater (se pkt. 5.1).

Begge indikasjoner:

Magnetisk resonanstomografi og elektrokonvertering

Rotigotine Medical Valley-plasterets støttelag inneholder aluminium. For å unngå forbrenninger må Rotigotine Medical Valley-plasteret fjernes hvis pasienten skal gjennomgå magnetisk resonanstomografi (MR) eller elektrokonvertering.

Ortostatisk hypotensjon

Dopaminagonister svekker den systemiske reguleringen av blodtrykket, noe som fører til postural/ortostatisk hypotensjon. Slike hendelser er også observert under behandling med rotigotin, men forekomsten var omtrent den samme som hos pasienter som fikk placebo. Det anbefales å overvåke blodtrykket, spesielt i starten av behandlingen, på grunn av den generelle risikoen for ortostatisk hypotensjon ved dopaminerg behandling.

Synkope

I kliniske studier med rotigotin er synkope sett med en hyppighet som var omtrent den samme som hos pasienter som fikk placebo. Pasienter med klinisk relevant kardiovaskulær sykdom var ekskludert fra disse studiene, og pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom bør derfor spørres om symptomer på synkope og presynkope.

Plutselig innsettende søvn og somnolens

Rotigotin har blitt forbundet med somnolens og episoder med plutselig innsettende søvn. Det er rapportert episoder med plutselig innsettende søvn under daglige aktiviteter, i enkelte tilfeller uten å ha merket noen forvarslar. Den som ordinerer legemidlet bør stadig spørre pasienten om han/hun føler seg døsig eller søvnig, ettersom pasienten kanskje ikke tenker over dette før spørsmålet stilles direkte. Det bør vurderes nøye om dosen skal reduseres eller behandlingen avsluttes.

Forstyrrelser i impulskontroll og andre relaterte forstyrrelser

Pasientene bør følges opp regelmessig med hensyn til utvikling av forstyrrelser i impulskontroll og relaterte forstyrrelser, inkludert dopamin-dysreguleringssyndrom. Pasientene og deres omsorgspersoner bør gjøres oppmerksom på at atferdssymptomer ved forstyrrelser i impulskontroll, inklusive patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk eller tvangssopping, patologisk overspising og tvangsspising, kan oppstå hos pasienter som behandles med dopaminagonister, inklusive rotigotin. Hos enkelte pasienter ble dopamin-dysreguleringssyndrom observert under behandling med rotigotin. Dosereduksjon/gradvis seponering bør overveies ved utvikling av slike symptomer.

Malignt nevroleptikasyndrom

Det er rapportert symptomer som tyder på malignt nevroleptikasyndrom ved brå avslutning av dopaminerg behandling. Det anbefales derfor å avslutte behandlingen gradvis (se pkt. 4.2).

Dopaminagonist-abstinenssyndrom

Det er rapportert symptomer som tyder på dopaminagonist-abstinenssyndrom (for eksempel smerter, fatigue, depresjon, svetting og angst) ved brå avslutning av dopaminerg behandling. Det anbefales derfor å avslutte behandlingen gradvis (se pkt. 4.2).

Unormale tanker og unormal atferd

Unormale tanker og unormal atferd er rapportert og kan ha mange ulike manifestasjoner, inkludert paranoide tanker, vrangforestillinger, hallusinasjoner, forvirring, psykoselignende atferd, desorientering, aggressiv atferd, agitasjon og delirium.

Fibrøse komplikasjoner

Tilfeller av retroperitoneal fibrose, lungeinfiltrater, pleuraeffusjon, pleuraplakk, perikarditt og kardial valvulopati er rapportert hos enkelte pasienter som behandles med dopaminerge ergolinderivater. Selv om disse problemene kan forsvinne når behandlingen avsluttes, er det ikke alltid de gjør det fullstendig. Selv om det antas at disse bivirkningene er relatert til ergolinstrukturen til disse stoffene, kan det ikke utelukkes at de også kan forårsakes av andre, ikke-ergoline dopaminagonister.

Nevroleptika

Nevroleptika gitt som antiemetikum, bør ikke gis til pasienter som behandles med dopaminagonister (se også pkt. 4.5).

Oftalmologisk overvåking

Oftalmologisk overvåking anbefales med regelmessige intervaller eller ved synsforstyrrelser.

Bruk av varme

Ekstern varme (sterkt sollys, varmepakninger og andre varmekilder som badstue eller varme bad) bør unngås der plasteret er festet.

Reaksjoner på applikasjonsstedet

Hudreaksjoner på applikasjonsstedet kan forekomme, og disse er vanligvis milde eller moderate. Det anbefales å variere applikasjonsstedet fra dag til dag (for eksempel veksle mellom høyre og venstre side, og øvre og nedre del av kroppen). Man bør vente 14 dager før plasteret festes på samme sted igjen. Hvis pasienten får en hudreaksjon på applikasjonsstedet som varer i mer enn noen få dager eller vedvarer, hvis intensiteten øker, eller hvis hudreaksjonen spres utenfor applikasjonsstedet, bør det foretas en vurdering av nytte-risiko-forholdet for pasienten det gjelder.

Hvis depotplasteret forårsaker utslett eller irritasjon hos pasienten, bør direkte sollys unngås i dette området til huden leges, fordi eksponering kan føre til endringer i hudfargen.

Hvis det observeres en generalisert hudreaksjon (for eksempel allergisk utslett, inkludert erytematøst, makuløst, papuløst utslett eller kløe) i forbindelse med Rotigotine Medical Valley-behandlingen, bør Rotigotine Medical Valley-behandlingen avsluttes.

Perifert ødem

I kliniske studier med parkinsonpasienter lå den spesifikke hyppigheten av perifert ødem på rundt 4 % gjennom hele observasjonsperioden på opptil 36 måneder. Perifert ødem er også sett i kliniske studier som er utført hos pasienter med RLS.

Sett hos pasienter med Parkinsons sykdom

Dopaminerge bivirkninger

Forekomsten av enkelte dopaminerge bivirkninger, som hallusinasjoner, dyskinesi og perifert ødem, er vanligvis høyere ved kombinasjon med levodopa hos parkinsonpasienter. Dette bør tas i betraktning når rotigotin forskrives.

Dystone reaksjoner

Dystone reaksjoner inkludert dystoni, unormal kroppsstilling, torticollis og pleurotonus (Pisa-syndrom) har noen ganger blitt rapportert hos pasienter med Parkinsons sykdom etter oppstart eller gradvis doseøkning av rotigotin. Selv om dystone reaksjoner kan være et symptom på Parkinsons

sykdom, har symptomene hos noen av disse pasientene blitt bedre etter reduksjon eller seponering av rotigotin. Hvis en dyston reaksjon oppstår, bør det dopaminerge behandlingsregimet gjennomgås og en justering av rotigotindosen vurderes.

Sett hos pasienter med ”Restless legs”-syndrom

Forsterkning (augmentasjon)

Forsterkning (augmentasjon) kan oppstå. Forsterkning betyr at symptomene oppstår tidligere om kvelden (eller allerede om ettermiddagen), at alvorlighetsgraden av symptomene øker og at symptomene kan spres til andre kroppsdeler. I langvarige kliniske studier med rotigotin ble de fleste episodene med forsterkning sett i det første og andre behandlingsåret. Doser som er høyere enn det godkjente doseområdet for RLS bør unngås, fordi dette kan føre til økt hyppighet av forsterkning (se pkt. 5.1).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fordi rotigotin er en dopaminagonist antas det at dopaminantagonister som nevroleptika (for eksempel fentiaziner, butyrofenoner, tioxantener) eller metoklopramid kan redusere effekten av Rotigotine Medical Valley-behandlingen, og disse legemidlene bør derfor ikke brukes samtidig. På grunn av mulige additive effekter bør det utvises forsiktighet når pasienten bruker sedativa eller andre CNS (sentralnervesystem)-dempende midler (for eksempel benzodiazepiner, antipsykotiske midler, antidepressiva) eller alkohol i kombinasjon med rotigotin.

Administrering av levodopa og karbidopa samtidig med rotigotin hadde ingen effekt på farmakokinetikken til rotigotin, og rotigotin hadde ingen effekt på farmakokinetikken til levodopa og karbidopa.

Samtidig administrering av domperidon og rotigotin hadde ingen effekt på farmakokinetikken til rotigotin.

Samtidig administrering av omeprazol (CYP2C19-hemmer), ved doser på 40 mg/dag, hadde ingen effekt på farmakokinetikken eller metabolismeringen av rotigotin hos friske frivillige.

Rotigotine Medical Valley kan potencere dopaminerge bivirkninger av levodopa og forårsake og/eller forverre eksisterende dyskinesi, slik tilfellet også er med andre dopaminagonister.

Samtidig administrering av rotigotin (3 mg/24 timer) påvirket ikke farmakodynamikken eller farmakokinetikken til orale antikonseptiva (0,03 mg etinyløstradiol, 0,15 mg levonorgestrel).

Interaksjoner med andre typer hormonbaserte antikonseptiva er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner, prevensjon hos kvinner

Fertile kvinner bør bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet under behandling med rotigotin.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av rotigotin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen teratogene effekter hos rotter og kaniner, men embryotoksisitet ble observert hos rotter og mus ved maternotoksiske doser (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Rotigotin bør ikke brukes under graviditet.

Amming

Fordi rotigotin reduserer prolaktinsekresjon hos mennesker, er det forventet at laktasjonen hemmes. Rottestudier har vist at rotigotin og/eller de tilhørende metabolittene utskilles i brystmelk. På grunn av manglende humandata bør amming avsluttes.

Fertilitet

For informasjon vedrørende fertilitetsstudier, se pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rotigotin kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter som behandles med rotigotin og opplever somnolens og/eller episoder med plutselig søvn, må informeres om at de ikke skal kjøre eller utføre aktiviteter (f.eks. bruke maskiner) før disse episodene har opphørt, da svekket årvåkenhet kan sette dem selv og andre i fare for alvorlig personskade eller død (se også pkt. 4.4 og 4.5).

4.8 Bivirkninger

”Restless legs”-syndrom

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier med totalt 748 pasienter som fikk behandling med rotigotin depotplaster og 214 pasienter som fikk placebo, rapporterte 65,5 % av pasientene som fikk rotigotin depotplaster og 33,2 % av placebopasientene minst én bivirkning.

Ved starten av behandlingen kan dopaminerge bivirkninger som kvalme og oppkast forekomme. Disse er vanligvis milde eller moderate og forbigående selv om behandlingen fortsetter.

Bivirkninger som er rapportert hos mer enn 10 % av pasientene som er behandlet med rotigotin depotplaster er kvalme, reaksjoner på applikasjonsstedet, asteniske tilstander og hodepine.

I studier der applikasjonsstedet ble variert som anbefalt i instruksjonene i preparatomtalen og i pakningsvedlegget, opplevde 34,2 % av de 748 pasientene som brukte rotigotin depotplaster reaksjoner på applikasjonsstedet. De fleste reaksjonene på applikasjonsstedet var milde eller moderate og begrenset til applikasjonsområdene. Dette førte til at behandlingen ble avsluttet hos 7,2 % av pasientene.

Frekvens av avbrutt behandling

Frekvensen av avbrutt behandling ble undersøkt i tre kliniske studier med inntil 3 års varighet.

Prosentandelen av pasientene som avbrøt behandlingen var 25-38 % i løpet av det første året, 10 % i det andre året og 11 % i det tredje året. Effekten bør vurderes regelmessig, sammen med evaluering av sikkerhet, inkludert forsterkning (augmentasjon).

Bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor viser bivirkningene fra de sammenslåtte studiene med pasienter med ”restless-legs”-syndrom som er nevnt ovenfor og fra erfaring etter markedsføring. Innenfor hvert organsystem er bivirkninger oppført under overskrifter som angir frekvens (antall pasienter som forventes å få reaksjonen) ved bruk av følgende kategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet, som kan omfatte angioødem, tungeødem og leppeødem			
Psykiatriske		Søvnanfall/	Tvangs-lidelse,	Aggressiv	Dopamin-

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
lidelser		plutselig innsettende søvn, forstyrrelse i seksuelt begjær ^a (inkl. hyper- seksualitet, økt libido), insomni, søvnforstyrrelse, unormale drømmer, forstyrrelse i impulskontroll ^{a,d} (inkl. patologisk spille- avhengighet, stereotypi/ gjentatte meningsløse handlinger, patologisk tvangsspising/ spise-forstyrrelse ^b , tvangsshopping ^c)	agitasjon ^d	atferd/ aggresjon ^b , desorien- tering ^d	dysregulerings- syndrom ^c , persepsjons- forstyrrelser ^e (inkl. hallusinasjon, syns- hallusinasjon, hørsels- hallusinasjon, illusjoner), mareritt ^e , paranoia ^e , forvirrings- tilstand ^e , psykotisk lidelse ^e , vrang- forestilling ^e , delirium ^e
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Somnolens			Svimmelhet ^e , bevissthets- forstyrrelse ^e (inkl. synkope, vasovagal synkope, bevissthetstap), dyskinesi ^e , postural svimmelhet ^e , letargi ^e , krampeanfall ^e
Øyesykdommer					Tåkesyn ^e , synssvekkelse ^e , fotopsi ^e
Sykdommer i øre og labyrint					Vertigo ^e
Hjerte- sykdommer					Palpitasjoner ^e , atrieflimmer ^e , supraventrikulær takykardi ^e
Karsykdommer		Hypertensjon	Ortostatisk hypotensjon		Hypotensjon ^e
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum					Hikke ^e

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Gastro- intestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast, dyspepsi			Forstoppelse ^e , munntørrehet ^e , abdominal- smerter ^e , diaré ^c
Hud- og underhuds- sykdommer		Kløe			Erytem ^e , hyperhidrose ^e , generalisert kløe ^e , hudirritasjon ^e , kontakt-dermatitt ^e , generalisert utslett ^e
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer					Erekttil dysfunksjon ^e
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	Reaksjon på instillasjons- og applikasjons- stedet ^a (inkl. erytem, kløe, irritasjon, utslett, dermatitt, vesikler, smerter, eksem, inflammasjon, hevelse, misfarging, papler, eksfoliasjon, urtikaria, overfølsomhet), asteniske tilstander ^a (inkl. fatigue, asteni, malaise)	Irritabilitet, perifert ødem			
Undersøkelser					Redusert vekt ^e , økte leverenzym ^e (inkl. ASAT, ALAT, GGT), økt vekt ^e , økt hjerterytme ^e , økt CK ^{d,e}
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer					Fall ^e
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett					Rabdomyolyse ^c

^a Overordnet term (“High Level Term”)

^b Sett i åpne studier

^c Sett etter markedsføring

^d Sett i sammenslåtte data fra dobbeltblindede, placebokontrollerte studier opptil 2011

^e Sett i studier med pasienter med Parkinsons sykdom

Parkinsons sykdom

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier av totalt 1 307 pasienter behandlet med rotigotin depotplaster og 607 pasienter med placebo-behandling, rapporterte 72,5 % av pasientene behandlet med rotigotin depotplaster og 58,0 % av placebo-pasientene minst én bivirkning.

Ved starten av behandlingen kan dopaminerge bivirkninger som kvalme og oppkast forekomme. Disse er vanligvis milde eller moderate og forbigående selv om behandlingen fortsetter.

Bivirkninger som er rapportert hos mer enn 10 % av pasientene som behandles med rotigotin depotplaster, er kvalme, oppkast, reaksjoner på applikasjonsstedet, somnolens, svimmelhet og hodepine.

I studier der applikasjonsstedet ble variert som anbefalt i instruksjonene i preparatomtalen og i pakningsvedlegget, opplevde 35,7 % av de 830 pasientene som brukte rotigotin depotplaster reaksjoner på applikasjonsstedet. De fleste reaksjonene på applikasjonsstedet var milde eller moderate og begrenset til applikasjonsområdene, og førte til at behandlingen ble avsluttet hos bare 4,3 % av alle pasientene som ble behandlet med rotigotin depotplaster.

Bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor viser bivirkningene fra de sammenslåtte studiene med pasienter med Parkinsons sykdom som er nevnt ovenfor og fra erfaring etter markedsføring. Innenfor hvert organsystem er bivirkninger oppført under overskrifter som angir frekvens (antall pasienter som forventes å få reaksjonen) ved bruk av følgende kategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			Over- følsomhet, som kan omfatte angioødem, tungeødem og leppeødem		
Psykiatriske lidelser		Persepsjons- forstyrrelser ^a (inkl. hallusinasjon, syns- hallusinasjon, hørsels- hallusinasjon, illusjoner), insomni, søvn- forstyrrelse, mareritt, unormale drømmer,	Søvnanfall/ plutselig innsettende søvn, forstyrrelse i seksuelt begjær ^a (inkl. hyper- seksualitet, økt libido), forvirringstils- tand, des- orientering ^d ,	Psykotisk lidelse, tvangslidelse, aggressiv atferd/ aggresjon ^b , vrang- forestilling ^d , delirium ^d	Dopamin- dysregulerings- syndrom ^c

MedDRA organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
		forstyrrelse i impuls-kontroll ^{a,d} (inkl. patologisk spille-avhengighet, stereotypi/gjentatte meningsløse handlinger, patologisk tvangsspising/spise-forstyrrelse ^b , tvangs-shopping ^c)	agitasjon ^d		
Nevrologiske sykdommer	Somnolens, svimmelhet, hodepine	Bevissthets-forstyrrelse ^a (inkl. synkope, vasovagal synkope, bevissthetstap), dyskinesi, postural svimmelhet, letargi		Krampe-anfall	Dropped head-syndrom ^{c,e}
Øyesykdommer			Tåkesyn, syns-svekkelse, fotopsi		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo			
Hjerte-sykdommer		Palpitasjoner	Arterie-flimmer	Supra-ventrikulær takykardi	
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon, hypertensjon	Hypotensjon		
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum		Hikke			
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme, oppkast	Forstoppelse, munntørrehet, dyspepsi	Abdominal-smerter		Diaré
Hud- og underhuds-sykdommer		Erytem, hyperhidrose, kløe	Generalisert kløe, hudirritasjon, kontakt-dermatitt	Generalisert utslett	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Erektile dysfunksjoner		
Generelle lidelser og reaksjoner på	Reaksjon på instillasjons- og	Perifert ødem, asteniske		Irritabilitet	

MedDRA organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
administrasjons- stedet	applikasjons- stedet ^a (inkl. erytem, kløe, irritasjon, utslett, dermatitt, vesikler, smerter, eksem, inflammasjon, hevelse, misfarging, papler, eksfoliasjon, urtikaria, overfølsomhet)	tilstander ^a (inkl. fatigue, asteni, malaise)			
Undersøkelser		Redusert vekt	Økte leverenzymen (inkl. ASAT, ALAT, GGT), økt vekt, økt hjerterytme, økt CK ^d		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett					Rabdomyolyse ^c

^a Overordnet term ("High Level Term")

^b Sett i åpne studier

^c Sett etter markedsføring

^d Sett i sammenslåtte data fra dobbeltblindede, placebokontrollerte studier opptil 2011

^e Kun sett hos pasienter med Parkinsons sykdom

Begge indikasjoner

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Plutselig innsettende søvn og somnolens

Rotigotin har blitt forbundet med somnolens, inkludert utpreget søvnighet på dagtid og episoder med plutselig innsettende søvn. I enkelte tilfeller har plutselig innsettende søvn oppstått mens vedkommende kjørte og forårsaket trafikkulykker (se også pkt. 4.4 og 4.7).

Forstyrrelser i impuls kontroll

Patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk eller shopping, patologisk overspising og tvangsspising kan oppstå hos pasienter som behandles med dopaminagonister, inklusive rotigotin (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

De mest sannsynlige bivirkningene er de som er relatert til den farmakodynamiske profilen til en dopaminagonist, inkl. kvalme, oppkast, hypotensjon, ufrivillige bevegelser, hallusinasjoner, forvirring, krampeanfall og andre tegn på sentral dopaminerg stimulering.

Håndtering

Det er ikke noe kjent antidot for overdosering av dopaminagonister. Ved mistanke om overdosering bør det vurderes å fjerne plasteret/plastrene, ettersom tilførselen av virkestoff da opphører og plasmakonsentrasjonen av rotigotin reduseres raskt. Pasienten skal overvåkes nøye, inkl. hjerterefrekvens, hjerterytme og blodtrykk. Behandlingen ved overdosering kan kreve generelle tiltak for å opprettholde vitale tegn. Dialyse forventes ikke å ha noen effekt, fordi rotigotin ikke elimineres ved dialyse.

Dersom det er nødvendig å seponere rotigotin, bør dette gjøres gradvis for å unngå malignt nevroleptikasyndrom.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopaminagonister, ATC-kode: N04B C09

Rotigotin er en ikke-ergolin dopaminagonist til behandling av tegn og symptomer på Parkinsons sykdom og «restless legs»-syndrom.

Virkningsmekanisme

Det antas at den gunstige effekten av rotigotin ved Parkinsons sykdom utløses ved aktivering av D₃-, D₂- og D₁-reseptorene i caudatus-putamen i hjernen.

Den nøyaktige virkningsmekanismen for rotigotin ved behandling av RLS er ukjent. Det antas at rotigotin hovedsakelig virker via dopaminreseptorer.

Farmakodynamiske effekter

Når det gjelder funksjonell aktivitet på de ulike subtypene av reseptorer og deres fordeling i hjernen, er rotigotin en D₂- og D₃-reseptoragonist som også virker på D₁-, D₄- og D₅-reseptorer. Med ikke-dopaminerge reseptorer viste rotigotin antagonistisk effekt på alfa_{2B}- og agonistisk effekt på 5HT_{1A}-reseptorer, men ingen aktivitet på 5HT_{2B}-reseptoren.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske studier med "restless legs"-syndrom

Effekten av rotigotin ble evaluert i fem placebokontrollerte studier med mer enn 1 400 pasienter med idiopatisk "restless legs"-syndrom (RLS). Effekt ble vist i kontrollerte studier med pasienter som ble behandlet i opptil 29 uker. Effekten ble opprettholdt i en periode på 6 måneder.

Endringene fra baseline på IRLS-skalaen ("International Restless Legs Syndrome Rating Scale") og CGI-I (alvorlighetsgrad av sykdommen) var primære effektparametre. For begge primærendepunktene ble det observert statistisk signifikante forskjeller mellom placebo og dosene på henholdsvis 1 mg/24 timer, 2 mg/24 timer og 3 mg/24 timer. Etter 6 måneders vedlikeholdsbehandling hos pasienter med moderat til alvorlig RLS var det en forbedring i IRLS-score ved baseline fra 30,7 til 20,7 for placebo og fra 30,2 til 13,8 for rotigotin. Den justerte gjennomsnittlige forskjellen var -6,5 poeng (KI₉₅ % -8,7, -4,4, p < 0,0001). CGI-I responsrate (stor forbedring, svært stor forbedring) var 43,0 % og 67,5 % for henholdsvis placebo og rotigotin (forskjell 24,5 %, KI₉₅ % 14,2 %, 34,8 %, p < 0,0001).

I en placebokontrollert, 7-ukers studie ble polysomnografi-parametre undersøkt. Rotigotin ga en signifikant reduksjon i PLM-indeks ("periodic limb movement index") fra 50,9 til 7,7 versus 37,4 til 32,7 for placebo ($p < 0,0001$).

Forsterkning (augmentasjon)

I to 6-måneders, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier ble klinisk relevant forsterkning sett hos 1,5 % av rotigotinbehandlede pasienter versus 0,5 % av pasientene som fikk placebo. I to åpne oppfølgingsstudier i påfølgende 12 måneder var frekvensen av klinisk relevant forsterkning 2,9 %. Ingen av disse pasientene avbrøt behandlingen på grunn av forsterkning. I en 5-årig, åpen behandlingsstudie oppsto forsterkning hos 11,9 % av pasientene som ble behandlet med godkjent dosering for RLS (1-3 mg/24 timer), og dette ble vurdert som klinisk signifikant hos 5,1 %. I denne studien oppsto de fleste episodene med forsterkning i det første og andre behandlingsåret. Videre ble det i denne studien også brukt en høyere dose på 4 mg/24 timer, som ikke er godkjent ved RLS, og dette førte til økt hyppighet av forsterkning.

Kliniske studier med Parkinsons sykdom

Effekten av rotigotin ved behandling av tegn og symptomer på idiopatisk Parkinsons sykdom ble evaluert i et multinasjonalt program for utvikling av legemidler, bestående av fire pivotale, parallelle, randomiserte, dobbeltblindede placebokontrollerte studier og tre studier der spesifikke aspekter ved Parkinsons sykdom ble undersøkt.

To pivotale studier (SP512 Del I og SP513 Del I) av effekten av rotigotin ved behandling av tegn og symptomer på idiopatisk Parkinsons sykdom ble utført blant pasienter som ikke fikk samtidig behandling med dopaminagonister, og som ikke hadde fått levodopa, eller som tidligere var behandlet med levodopa i ≤ 6 måneder. Det primære resultatet var poengsummen fra ADL-delen (Activities of Daily Living) (del II) og motorikkdelen (Motor Examination) (del III) i UPDRS-skalaen (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Effekten ble fastsatt ut fra pasientens respons på behandlingen basert på en kombinasjon av forbedringer hos pasienten og poengene i poengsummen fra ADL- og motorikkdelen (UPDRS del II og III).

I den dobbeltblindede studien SP512 Del I fikk 177 pasienter rotigotin og 96 pasienter placebo. Pasientene ble titrert til optimal dose av rotigotin eller placebo i ukentlige trinn på 2 mg/24 timer, med en startdose på 2 mg/24 timer og en maksimal dose på 6 mg/24 timer. Pasientene i hver gruppe fikk optimal dose i 6 måneder. På slutten av behandlingsperioden var optimal dose maksimal tillatt dose, det vil si 6 mg/24 timer, hos 91 % av pasientene som ble behandlet med rotigotin. En forbedring på 20 % ble observert hos 48 % av pasientene som fikk rotigotin og hos 19 % av pasientene som fikk placebo (en forskjell på 29 %, $KI_{95\%}$ 18 %, 39 %, $p < 0,0001$). For rotigotingruppen var den gjennomsnittlige forbedringen på UPDRS-skalaen (del II+III) -3,98 poeng (baseline 29,9 poeng), mens det ble observert en forverring på 1,31 poeng (baseline 30,0 poeng) hos placebogruppen. Forskjellen var 5,28 poeng og statistisk signifikant ($p < 0,0001$).

I den dobbeltblindede studien SP513 Del I fikk 213 pasienter rotigotin, 227 ropinirol og 117 pasienter placebo. Pasientene ble titrert til optimal dose av rotigotin i ukentlige trinn på 2 mg/24 timer, med en startdose på 2 mg/24 timer og en maksimal dose på 8 mg/24 timer over 4 uker. I ropinirolgruppen ble pasientene titrert til optimal dose opp til et maksimum på 24 mg/dag over 13 uker. Pasientene i hver gruppe fikk optimal dose i 6 måneder. På slutten av behandlingsperioden var optimal dose maksimal tillatt dose, det vil si 8 mg/24 timer, hos 92 % av pasientene som ble behandlet med rotigotin. En forbedring på 20 % ble observert hos 52 % av pasientene som fikk rotigotin, 68 % av pasientene som fikk ropinirol og 30 % av pasientene som fikk placebo (forskjellen rotigotin versus placebo 21,7 %, $KI_{95\%}$ 11,1 %, 32,4 %, forskjellen ropinirol versus placebo 38,4 %, $KI_{95\%}$ 28,1 %, 48,6 %, forskjellen ropinirol versus rotigotin 16,6 %, $KI_{95\%}$ 7,6 %, 25,7 %). Den gjennomsnittlige forbedringen på UPDRS-skalaen (del II+III) var 6,83 poeng (baseline 33,2 poeng) i rotigotingruppen, 10,78 poeng i ropinirolgruppen (baseline 32,2 poeng) og 2,33 poeng i placebogruppen (baseline 31,3 poeng). Alle forskjeller mellom de aktive behandlingene og placebo var statistisk signifikante. Denne studien kunne ikke vise non-inferiority av rotigotin over ropinirol.

I en påfølgende åpen studie (SP824), en multisenter, multinasjonal studie ble tolerabiliteten av bytte over natten fra ropinirol, pramipeksol eller kabergolin til rotigotin depotplaster og effekten på symptomer hos pasienter med idiopatisk Parkinsons sykdom, undersøkt. Hos 116 pasienter ble det byttet fra tidligere oral behandling til rotigotin opptil 8 mg/24 timer. Av disse var det 47 pasienter som hadde fått behandling med ropinirol opptil 9 mg/dag, 47 som hadde fått behandling med pramipeksol opptil 2 mg/dag og 22 som hadde fått behandling med kabergolin opptil 3 mg/dag. Bytte til rotigotin var gjennomførbart, og mindre dosejusteringer (median 2 mg/24 timer) var kun nødvendig hos 2 pasienter som byttet fra ropinirol, 5 pasienter som byttet fra pramipeksol og 4 pasienter som byttet fra kabergolin. Det ble sett forbedringer på UPDRS-skalaen del I-IV. Sikkerhetsprofilen var uendret sammenlignet med det som er sett i tidligere studier.

I en randomisert, åpen studie (SP825) med pasienter i tidlig fase av Parkinsons sykdom ble 25 pasienter randomisert til behandling med rotigotin og 26 til ropinirol. I begge gruppene ble behandlingen titrert til optimal eller maksimal dose på henholdsvis 8 mg/24 timer eller 9 mg/dag. For begge behandlingene ble det vist forbedringer i motorisk funksjon tidlig om morgenen og søvn. Motoriske symptomer (UPDRS del III) ble forbedret med $6,3 \pm 1,3$ poeng hos rotigotinbehandlede pasienter og med $5,9 \pm 1,3$ poeng i ropinirolgruppen etter 4 ukers vedlikeholdsbehandling. Søvn (PDSS) ble forbedret med $4,1 \pm 13,8$ poeng hos rotigotinbehandlede pasienter og med $2,5 \pm 13,5$ poeng hos ropinirolbehandlede pasienter. Sikkerhetsprofilen var sammenlignbar, med unntak av reaksjoner på administrasjonsstedet.

I studiene SP824 og SP825 som er gjennomført siden den første sammenlignende studien, ble det vist at rotigotin og ropinirol i ekvivalente doser hadde sammenlignbar effekt.

To ytterligere pivotale studier (SP650DB og SP515) ble utført blant pasienter som fikk samtidig behandling med levodopa. Det primære resultatet var reduksjonen i "off"-tid (timer). Effekten ble fastsatt ut fra pasientens respons på behandlingen basert på forbedringer hos pasienten i "off"-tiden.

I den dobbeltblindede studien SP650DB fikk 113 pasienter rotigotin opp til en maksimal dose på 8 mg/24 timer, 109 pasienter fikk rotigotin opp til en maksimal dose på 12 mg/24 timer, og 119 pasienter fikk placebo. Pasientene ble titrert til optimal dose av rotigotin eller placebo i ukentlige trinn på 2 mg/24 timer, med en startdose på 4 mg/24 timer. Pasientene i hver gruppe fikk optimal dose i 6 måneder. På slutten av behandlingsperioden ble det observert en forbedring på minst 30 % hos 57 % og 55 % av pasientene som fikk henholdsvis rotigotin 8 mg/24 timer og 12 mg/24 timer, og hos 34 % av pasientene som fikk placebo (forskjeller på henholdsvis 22 % og 21 %, henholdsvis $KI_{95\%}$ 10 %, 35 % og 8 %, 33 %, $p < 0,0001$ for begge rotigotiningruppene). For rotigotiningruppene var gjennomsnittlig reduksjon i "off"-tid henholdsvis 2,7 og 2,1 timer, mens det i placebogrupperen ble observert en reduksjon på 0,9 timer. Forskjellene var statistisk signifikante (henholdsvis $p < 0,001$ og $p = 0,003$).

I den dobbeltblindede studien SP515 fikk 201 pasienter rotigotin, 200 fikk pramipeksol, og 100 pasienter fikk placebo. Pasientene ble titrert til optimal dose av rotigotin i ukentlige trinn på 2 mg/24 timer, med en startdose på 4 mg/24 timer og en maksimaldose på 16 mg/24 timer. I pramipeksolgruppen fikk pasientene 0,375 mg den første uken, 0,75 mg den andre uken og ble titrert ytterligere i ukentlige trinn på 0,75 mg til optimal dose opp til et maksimum på 4,5 mg/dag. Pasientene i hver gruppe fikk optimal dose i 4 måneder. På slutten av behandlingsperioden ble det observert en forbedring på minst 30 % hos 60 % av pasientene som fikk rotigotin, 67 % hos pasientene som fikk pramipeksol og 35 % av pasientene som fikk placebo (forskjellen rotigotin versus placebo 25 %, $KI_{95\%}$ 13 %, 36 %, forskjellen pramipeksol versus placebo 32 % $KI_{95\%}$ 21 %, 43 %, forskjellen pramipeksol versus rotigotin 7 %, $KI_{95\%}$ -2 %, 17 %). Gjennomsnittlig reduksjon i "off"-tid var 2,5 timer i rotigotiningruppen, 2,8 timer i pramipeksolgruppen og 0,9 timer i placebogrupperen. Alle forskjellene mellom de aktive behandlingene og placebo var statistisk signifikante.

Ytterligere en multinasjonal, dobbeltblindet studie (SP889) ble utført med 287 pasienter i tidlige eller fremskredne stadier av Parkinsons sykdom, som hadde utilfredsstillende kontroll av motoriske symptomer tidlig om morgenen. 81,5 % av disse pasientene sto på samtidig behandling med levodopa.

190 pasienter fikk rotigotin og 97 fikk placebo. Pasientene ble titrert opp til optimal dose av rotigotin eller placebo i ukentlige trinn på 2 mg/24 timer med en startdose på 2 mg/24 timer og en maksimal dose på 16 mg/24 timer over 8 uker, etterfulgt av en vedlikeholdsperiode på 4 uker. Koprimære endepunkter var motorisk funksjon tidlig om morgenen, vurdert vha. UPDRS-skalaen del III, og søvnforstyrrelser om natten, målt ved bruk av den modifiserte "Parkinson's Disease Sleep Scale" (PDSS-2). Ved slutten av vedlikeholdsbehandlingen var det en forbedring på UPDRS-skalaen del III på gjennomsnittlig 7,0 poeng hos pasientene som hadde fått behandling med rotigotin (baseline 29,6), og 3,9 poeng i placebogruppen (baseline 32,0). Forbedringer i gjennomsnittlig total score på PDSS-2-skalaen var 5,9 (rotigotin, baseline 19,3) og 1,9 poeng (placebo, baseline 20,5). For de koprimære parametrene var forskjellen mellom behandlingene statistisk signifikant ($p = 0,0002$ og $p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Når depotplasteret er festet, frigjøres det kontinuerlig rotigotin som absorberes gjennom huden. Steady-state-konsentrasjoner oppnås etter bruk av plasteret i én til to dager, og dette nivået opprettholdes ved å skifte plaster én gang daglig og ved å gå med det i 24 timer. Plasmakonsentrasjonen av rotigotin øker proporsjonalt med dosen over et doseringsområde på 1 mg/24 timer til 24 mg/24 timer.

Ca. 45 % av virkestoffet i plasteret frigjøres til huden i løpet av 24 timer. Absolutt biotilgjengelighet etter applikasjon av depotplasteret er ca. 37 %.

Når applikasjonsstedet for plasteret varieres, kan det føre til forskjeller i plasmanivåene fra dag til dag. Forskjellene i biotilgjengeligheten for rotigotin varierer fra 2 % (overarm versus flanke) til 46 % (skulder versus lår). Det er imidlertid ingenting som tyder på en relevant innvirkning på det kliniske resultatet.

Distribusjon

Bindingen *In vitro* av rotigotin til plasmaproteiner *in vitro* er ca. 92 %. Tilsynelatende distribusjonsvolum i mennesker er ca. 84 liter/kg.

Biotransformasjon

Rotigotin metaboliseres i stor grad. Rotigotin metaboliseres ved N-dealkylering i tillegg til direkte og sekundær konjugering. *In vitro*-resultater viser at ulike CYP-isoformer er i stand til å katalysere N-dealkyleringen av rotigotin. De viktigste metabolittene er sulfater og glukuronidkonjugater av modersubstansen i tillegg til N-dealkylmetabolitter, som er biologisk inaktive. Informasjonen om metabolitter er ufullstendig.

Eliminasjon

Ca. 71 % av rotigotindosen skilles ut i urinen, og ca. 23 % skilles ut i avføringen.

Etter transdermal administrering er clearance av rotigotin ca. 10 liter/minutt, og total halveringstid ved eliminasjon er 5-7 timer. Den farmakokinetiske profilen viser en bifasisk eliminasjon med en initiell halveringstid på ca. 2-3 timer.

Fordi legemidlet administreres transdermalt, forventes det ingen effekt av mat eller gastrointestinale sykdommer.

Spesielle pasientgrupper

Ettersom Rotigotine Medical Valley-behandlingen starter med en lav dose og gradvis titreres i henhold til det som er klinisk akseptabelt for å oppnå optimal behandlingseffekt, er det ikke nødvendig å justere doseringen basert på kjønn, vekt eller alder.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon eller lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble det ikke observert noen relevant økning i rotigotinplasmanivåene. Rotigotine Medical Valley ble ikke prøvd ut på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Plasmanivåer av rotigotinkonjugater og dealkylmetabolittene fra rotigotin øker når nyrefunksjonen er nedsatt. Det er imidlertid usannsynlig at disse metabolittene har noen klinisk effekt.

Pediatrisk populasjon

Begrensede farmakokinetiske data fra unge pasienter med RLS (13-17 år, n = 24) etter behandling med flere doser på 0,5-3 mg/24 timer, viste at systemisk eksponering for rotigotin var omtrent den samme som det som er sett hos voksne. Data vedrørende effekt/sikkerhet er ikke tilstrekkelig til å kunne fastslå en sammenheng mellom eksponering og respons (se også informasjon vedrørende pediatrisk bruk i pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av toksisitet ved gjentatte doser og langtidsstudier viste at de største effektene var forbundet med de farmakodynamiske effektene relatert til dopaminagonister, og den følgende reduksjonen av prolaktinsekresjon.

Etter én enkel dose med rotigotin ble det påvist binding til vev som inneholder melanin (f.eks. øyne) hos pigmentert rotte og ape, men dette avtok sakte i løpet av den 14 dager lange observasjonsperioden. Nedbryting av netthinnen ble observert via transmisjonsmikroskopi ved en dose tilsvarende 2,8 ganger maksimal anbefalt humandose på en mg/m²-basis i en studie med albinorotter, som gikk over 3 måneder. Effektene var mer fremtredende hos hunnrotter. Andre studier for videre evaluering av spesifikk patologi er ikke gjennomført. Nedbryting av netthinnen ble ikke observert under rutinemessig histopatologisk evaluering av øynene i noen av toksikologistudiene hos noen av artene som ble brukt. Relevansen disse funnene har for mennesker, er ikke kjent.

I en karsinogenitetsstudie utviklet hannrotter Leydig celle-tumorer og hyperplasi. Maligne tumorer viste seg å være hovedsakelig i uterus hos hunnrotter som fikk middels til høy dose. Disse endringene er velkjente effekter av dopaminagonister hos rotter etter livslang behandling, og vurderes som ikke relevante for mennesker.

Effektene av rotigotin på reproduksjonen er undersøkt hos rotter, kaniner og mus. Rotigotin var ikke teratogent hos noen av de tre artene, men var embryotoksisk hos rotter og mus ved maternotoksiske doser. Rotigotin hadde ingen innvirkning på fertiliteten hos hannrotter, men fertiliteten ble tydelig redusert hos hunnrotter og hunnmus på grunn av effektene på prolaktinnivåene, som er spesielt fremtredende hos gnagere.

Rotigotin forårsaket ikke genmutasjoner ved Ames test, men viste effekter ved *in vitro* lymfomtest på mus (Mouse Lymphoma Assay) med metabolsk aktivering og svake effekter uten metabolsk aktivering. Denne mutagene effekten kan skyldes at rotigotin har en klastogen effekt. Denne effekten ble ikke bekreftet *in vivo* ved mikronukleustest på mus (Mouse Micronucleus Test) og UDS-test (Unscheduled DNA Synthesis) på rotter. Siden den gikk mer eller mindre parallelt med en redusert relativ total cellevekst, kan dette relateres til en cytotoxisk effekt av substansen. Relevansen av den ene positive *in vitro* mutagenitetstesten er derfor ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Støttelag:

Pigmentert polyetylen aluminiumsdampbelagt polyester, oransje trykkfarge.

Matrikslag, inneholder virkestoff:

Tokoferol

Parafin

Povidon K90

Silikonlim

Beskyttelsesfilm:
Fluorsilikonbelagt polyesterfilm.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Avtrekkbar dosepose: Den ene siden består av etylen-kopolymer (det innerste laget), en aluminiumsfilm, polyetylenfilm med lav tetthet og papir. Den andre siden består av polyetylen (det innerste laget), aluminium, etylen-kopolymer og papir.

Esken inneholder 7, 14, 28, 30 eller 84 (multipakning som inneholder 3 pakninger à 28) depotplastre som er individuelt forseglet i doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Plasteret vil fremdeles inneholde virkestoff etter bruk. Etter at plasteret er fjernet, skal det brettes med klebesiden inn slik at matrikslaget ikke er eksponert, legges i den originale doseposen og så kastes. Brukte eller ubrukte plastre bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

24-16239

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. oktober 2024
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

21.10.2024

