

1. NÁZOV LIEKU

Neupro 1 mg/24 h transdermálna náplast'

Neupro 3 mg/24 h transdermálna náplast'

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Neupro 1 mg/24 h transdermálna náplast'

Každá náplast' uvoľní 1 mg rotigotínu za 24 hodín. Každá náplast' s povrchom 5 cm² obsahuje 2,25 mg rotigotínu.

Neupro 3 mg/24 h transdermálna náplast'

Každá náplast' uvoľní 3 mg rotigotínu za 24 hodín. Každá náplast' s povrchom 15 cm² obsahuje 6,75 mg rotigotínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Transdermálna náplast'.

Tenká štvorcová náplast' matricového typu so zaoblenými rohmi, skladajúca sa z troch vrstiev.

Neupro 1 mg/24 h transdermálna náplast'

Vonkajšia strana krycej vrstvy je béžová s potlačou „Neupro 1 mg/24 h“.

Neupro 3 mg/24 h transdermálna náplast'

Vonkajšia strana krycej vrstvy je béžová s potlačou „Neupro 3 mg/24 h“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Neupro sa indikuje na symptomatickú liečbu stredne závažného až závažného idiopatického syndrómu nepokojných nôh (RLS) u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávky predstavujú nominálne dávky.

Jednorazová denná dávka sa má začať na 1 mg/24 h. V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa dávka môže zvýšiť v týždňových intervaloch o 1 mg/24 h až po dosiahnutie maximálnej dávky 3 mg/24 h. Potreba pokračovania liečby sa má prehodnotiť každých 6 mesiacov.

Neupro sa aplikuje raz denne. Náplast' sa má aplikovať každý deň približne v rovnakom čase. Náplast' sa ponecháva na koži 24 hodín, a potom sa vymieňa za novú náplast' aplikovanú na inom mieste.

Ak si pacient zabudne náplast' aplikovať v obvyklom čase počas dňa alebo ak sa náplast' odlepí, na zvyšok dňa sa má aplikovať nová náplast'.

Ukončenie liečby

Liečba Neuprom má byť ukončená postupne. Denná dávka sa má znižovať o 1 mg/24 h znižovaním dávky podľa možnosti každý druhý deň až do úplného vysadenia Neupra (pozri časť 4.4). Po uplatnení tohto postupu sa nepozoroval tzv. rebound fenomén (zhoršenie pôvodných príznakov so zvýšenou intenzitou po vynechaní liečby).

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s mierne až stredne závažnými poruchami funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov so závažnými poruchami funkcie pečene, u ktorých môže dôjsť k zníženiu klírensu rotigotínu. Rotigotín nebol skúmaný u tejto skupiny pacientov. V prípade zhoršovania poruchy funkcie pečene môže byť potrebná redukcia dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek, vrátane dialyzovaných pacientov, nie je potrebná úprava dávky. Neočakávaný nárast hladiny rotigotínu sa môže objaviť tiež v prípade akútneho zhoršenia funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť rotigotínu u detí a dospelých neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú popísané v časti 5.2, avšak na ich základe nie je možné urobiť žiadne odporúčanie pre dávkovanie rotigotínu u detí.

Spôsob podávania

Neupro je určené na transdermálne použitie.

Náplasť sa má aplikovať na čistú, suchú, neporušenú pokožku v oblasti brucha, stehna, bedier, bokov trupu, ramien alebo nadlaktia. Náplasť sa nemá aplikovať na rovnaké miesto skôr než po 14 dňoch. Neupro sa nesmie aplikovať na červenú, podráždenú alebo poškodenú pokožku (pozri časť 4.4).

Použitie a zaobchádzanie

Každá náplasť je zabalená vo vrecku a aplikuje sa ihneď po otvorení vrecka. Odstráni sa jedna polovica snímateľnej fólie a lepiaca strana sa aplikuje pevným pritlačením na pokožku. Potom sa náplasť prehne dozadu a odstráni sa druhá časť prilepenej fólie. Nedotýkajte sa lepiacej strany náplasti. Dlaňou sa náplasť pevne zatlačí približne počas 30 sekúnd, aby sa dobre prilepila.

Náplasť sa nesmie strihať na kusy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Zobrazovanie magnetickou rezonanciou alebo kardioverzia (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zobrazovanie magnetickou rezonanciou a kardioverzia

Krycia vrstva náplasti Neupro obsahuje hliník. Ak bude pacient podstupovať vyšetrenie zobrazovaním magnetickou rezonanciou (MR) alebo kardioverziou, musí sa Neupro odstrániť, aby sa zabránilo popáleninám pokožky.

Ortostatická hypotenzia

Je známe, že agonisty dopamínu zhoršujú systémovú reguláciu tlaku krvi, v dôsledku čoho vzniká posturálna/ortostatická hypotenzia. Tieto prípady sa pozorovali aj počas liečby rotigotínom, ich výskyt bol však podobný ako výskyt pozorovaný u pacientov liečených placebom.

Z dôvodu všeobecného rizika ortostatickej hypotenzie spojenej s dopamínergickou liečbou sa odporúča sledovať krvný tlak, a to najmä na začiatku liečby.

Synkopa

V klinických štúdiách s rotigotínom sa pozorovala synkopa s podobnou frekvenciou výskytu, ako bola pozorovaná u pacientov liečených placebom. Keďže pacienti s klinicky relevantným kardiovaskulárnym ochorením boli z týchto štúdií vylúčení, je potrebné sa pacientov so závažným kardiovaskulárnym ochorením opýtať na príznaky synkopy a presynkopy.

Náhle zaspanie a ospalosť

Rotigotín bol spájaný s ospalosťou a prípadmi náhleho zaspania. Hlásené boli prípady náhleho zaspania počas denných aktivít, v niektorých prípadoch bez spozorovania akýchkoľvek varovných prejavov. Lekári predpisujúci Neupro majú u pacientov nepretržite prehodnocovať príznaky driemot alebo ospalosti, pretože samotní pacienti si ich nemusia uvedomiť, až kým sa ich na to priamo neopýtajú. Starostlivo sa má zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Poruchy kontroly impulzov a iné súvisiace poruchy

Pacientov je treba pravidelne monitorovať pre vývoj porúch kontroly impulzov a iných súvisiacich porúch vrátane syndrómu dopamínovej dysregulácie. Pacienti a opatrovatelia si majú byť vedomí, že u pacientov liečených agonistami receptorov dopamínu vrátane rotigotínu sa môžu vyskytnúť behaviorálne príznaky porúch kontroly impulzov ako patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne utrácanie alebo nakupovanie, záchvatovité prejedanie a kompulzívne prejedanie. U niektorých pacientov bol syndróm dopamínovej dysregulácie pozorovaný pri liečbe rotigotínom. Ak sa tieto symptómy objavia, je potrebné zvážiť zníženie dávky/postupné vysadenie.

Neuroleptický malígny syndróm

Pri náhlom ukončení dopamínergickej liečby boli hlásené symptómy naznačujúce prítomnosť neuroleptického malígneho syndrómu. Preto sa odporúča liečbu obmedzovať postupne (pozri časť 4.2).

Syndróm náhleho vysadenia dopamínového agonistu

Pri náhlom ukončení dopamínergickej liečby boli hlásené symptómy naznačujúce prítomnosť syndrómu náhleho vysadenia dopamínového agonistu (napríklad bolesť, únava, depresia, potenie a úzkosť). Preto sa odporúča liečbu obmedzovať postupne (pozri časť 4.2).

Abnormálne myslenie a správanie

Zaznamenalo sa abnormálne myslenie a správanie a môže pozostávať z rôznych prejavov vrátane paranoidných myšlienok, preludov, halucinácií, zmätenosti, správania podobného psychotickému, dezorientácie, agresívneho správania, agitácie a delíria.

Fibrotické komplikácie

U niektorých pacientov liečených dopamínergickými látkami odvodenými od námeľu boli hlásené prípady retroperitoneálnej fibrózy, pľúcnych infiltrátov, pleurálnych výpotkov, pleurálneho

zhrubnutia, perikarditídy a srdcovej valvulopatie. Aj keď tieto komplikácie môžu po prerušení liečby ustúpiť, nemusia vždy ustúpiť úplne.

Aj keď sa predpokladá, že tieto nežiaduce reakcie súvisia s ergotamínovou štruktúrou týchto látok, nie je známe, či ich môžu spôsobovať aj agonisty receptorov dopamínu, ktoré nie sú odvodené od námeľu.

Neuroleptiká

Neuroleptiká podávané ako antiemetiká sa nemajú podávať pacientom užívajúcim agonistov dopamínu (pozri aj časť 4.5).

Oftalmologické sledovanie

Oftalmologické sledovanie sa odporúča v pravidelných intervaloch alebo v prípade porúch videnia.

Vystavenie zdroju tepla

Miesto s náplastou nemá byť vystavované vonkajším zdrojom tepla (nadmerné slnečné žiarenie, ohrievacie podušky a iné zdroje tepla, napríklad sauna, horúci kúpeľ).

Reakcie v mieste aplikácie

V mieste aplikácie sa môžu vyskytnúť kožné reakcie, zvyčajne s miernou alebo stredne závažnou intenzitou. Miesto aplikácie sa odporúča denne striedať (napríklad z pravej strany na ľavú stranu a z hornej časti tela na dolnú časť tela). Rovnaké miesto sa nemá použiť znova skôr než po 14 dňoch. V prípade niekoľkodňového alebo trvalého výskytu reakcií v mieste aplikácie, pri zvýšení závažnosti alebo pri rozšírení kožnej reakcie mimo miesto aplikácie, sa má zhodnotiť pomer rizík a výhod pre daného pacienta.

V prípade výskytu vyrážok alebo podráždenia pokožky transdermálnym systémom sa má zabrániť pôsobeniu priameho slnečného žiarenia na dané miesto, kým sa pokožka nezahojí, pretože expozícia môže spôsobiť zmeny sfarbenia pokožky.

V prípade spozorovania celkovej reakcie pokožky (napríklad alergické vyrážky, vrátane erytematóznych, škvŕnitých a papulárnych vyrážok alebo svrbenia) spojenej s používaním Neupra, musí sa Neupro prestať používať.

Periférny edém

V klinických štúdiách uskutočnených u pacientov s RLS sa pozoroval periférny edém.

Augmentácia

Môže sa objaviť zintenzívnenie príznakov (augmentácia). Toto zintenzívnenie sa môže prejaviť ako skorší nástup príznakov večer (alebo dokonca poobede), zvýšenie stupňa závažnosti príznakov a rozšírenie príznakov na iné časti tela. V dlhodobých klinických štúdiách s rotigotínom sa vo väčšine prípadov augmentácia pozorovala v prvom a druhom roku liečby. Dávky vyššie ako schválené rozmedzie pre RLS sa nemajú používať, pretože môžu viesť k vyššiemu výskytu augmentácie (pozri časť 5.1).

Citlivosť na siričitan

Neupro obsahuje disiričitan sodný, siričitan, ktorý môže vyvolať reakcie alergického typu vrátane anafylaktických symptómov a život ohrozujúcich alebo menej závažných astmatických epizód u niektorých citlivých osôb.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže rotigotín je agonista dopamínu, predpokladá sa, že antagonisty dopamínu, ako napríklad neuroleptiká (napríklad fenotiazíny, butyrofenóny, tioxantény) alebo metoklopramid, môžu oslabovať

účinnosť Neupra, a preto sa nemajú podávať súbežne s Neuprom. Z dôvodu možných aditívnych účinkov sa má postupovať opatrne, ak pacienti užívajú sedatívne lieky alebo iné lieky utlmujúce činnosť CNS (centrálneho nervového systému) (napríklad benzodiazepíny, antipsychotiká, antidepresíva) alebo alkohol v kombinácii s rotigotínom.

Súbežné podávanie L-dopy a karbidopy s rotigotínom nemalo žiadny účinok na farmakokinetiku rotigotínu a rotigotín nemal žiadny účinok na farmakokinetiku L-dopy a karbidopy.

Súbežné podávanie domperidonu s rotigotínom nemalo žiadny účinok na farmakokinetiku rotigotínu.

Súbežné podávanie omeprazolu (inhibítora CYP2C19) v dávkach 40 mg/deň nemalo žiadny účinok na farmakokinetiku a metabolizmus rotigotínu u zdravých dobrovoľníkov.

Súbežné podávanie rotigotínu (3 mg/24 h) neovplyvňovalo farmakodynamiku a farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (0,03 mg etinylestradiol, 0,15 mg levonorgestrel). Interakcie s inými formami hormonálnej antikoncepcie neboli skúmané.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku, antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu na prevenciu gravidity počas liečby rotigotínom.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití rotigotínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky u potkanov a králikov, avšak u potkanov a myší bola pozorovaná embryotoxicita pri dávkach toxických pre matky (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Rotigotín sa nemá používať počas gravidity.

Laktácia

Keďže rotigotín znižuje vylučovanie prolaktínu u ľudí, očakáva sa inhibícia tvorby mlieka. Štúdie vykonávané na potkanoch ukázali, že rotigotín a/alebo jeho metabolit(y) sú vylučované do materského mlieka. Z dôvodu chýbajúcich údajov o účinkoch na ľudský organizmus sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

Pre informácie o štúdiách fertility, prosím, pozri časť 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rotigotín môže mať značný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti liečení rotigotínom, ktorí trpia ospalosťou a/alebo prípadmi náhleho zaspania, musia byť informovaní o zákaze riadenia vozidiel alebo vykonávania aktivít (napríklad obsluhovanie strojov), pri ktorých môže zhoršené vnímanie ohroziť ich samotných alebo ostatných a spôsobiť vážne zranenia alebo smrť. To platí, až kým tieto opakujúce sa prípady náhleho zaspania a ospalosť neustúpia (pozri aj časti 4.4 a 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Podľa analýzy skupiny placebom kontrolovaných klinických štúdií, zahŕňajúcich celkovo 748 pacientov liečených Neuprom a 214 pacientov užívajúcich placebo, 65,5 % pacientov liečených Neuprom a 33,2 % pacientov liečených placebom hlásilo aspoň jednu nežiaducu reakciu.

Na začiatku liečby sa môžu vyskytovať dopamínergické nežiaduce reakcie ako nevoľnosť a vracanie. Tieto sú zvyčajne mierne alebo stredne závažné a dočasné, a to aj v prípade pokračovania v liečbe.

Medzi nežiaduce liekové reakcie hlásené u viac ako 10 % pacientov liečených Neuprom patria nevoľnosť, reakcie v mieste aplikácie, astenické stavy a bolesť hlavy.

V štúdiách, pri ktorých sa miesto aplikácie striedalo podľa pokynov v SmPC (Súhm charakteristických vlastností lieku, *Summary of Product Characteristics*) a písomnej informácii pre používateľa, sa u 34,2 % z 748 pacientov používajúcich Neupro vyskytovali reakcie v mieste aplikácie. Väčšina reakcií v mieste aplikácie bola mierna alebo stredne závažná, obmedzená na miesto aplikácie a v ich dôsledku bola liečba Neuprom ukončená iba u 7,2 % pacientov.

Frekvencia prerušenia liečby

Frekvencia prerušenia liečby sa hodnotila v 3 klinických štúdiách s trvaním až do 3 rokov. Percento subjektov, ktorí prerušili liečbu, bolo 25 – 38 % v priebehu prvého roka, 10 % v druhom roku a 11 % v treťom roku. Pravidelne sa má hodnotiť účinnosť spolu s hodnotením bezpečnosti, vrátane augmentácie.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce liekové reakcie zo združených štúdií uvedených vyššie u pacientov so syndrómom nepokojných nôh a z hlásení po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie vymenované pod názvami jednotlivých frekvencií (počet pacientov, u ktorých sa predpokladá výskyt reakcie) použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému		hypersenzitívit a, ktorá môže zahŕňať angioedém, edém jazyka a edém pier			
Psychické poruchy		náhle zaspávanie/náhly nástup spánku, poruchy sexuálnej túžby ^a (vrátane hypersexuality, zvýšeného libida), insomnie, porucha spánku, neobvyklé sny, poruchy kontroly	obsedantno-kompulzívna porucha, agitácia ^d	agresívne správanie/agresivita ^b , dezorientácia ^d	syndróm dopamínovej dysregulácie ^c , poruchy vnímania ^e (vrátane halucinácie, vizuálnej halucinácie, sluchovej halucinácie, vidín), nočné mory ^e , paranoja, stav zmätenosti ^e , psychotické poruchy ^e , prelud ^e , delírium ^e

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
		impulzov ^{a,d} (vrátane patologického hrania hazardných hier, stereotypného/nutkavého správania, záchvatovitého prejedania/poruchy príjmu potravy ^b , kompulzívneho nakupovania ^c)			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	somnolencia			závrat ^e , poruchy vedomia NEC ^e (vrátane synkopy, vazovagálnej synkopy, straty vedomia), dyskinéza ^e , posturálny závrat ^e , letargia ^e , kŕč ^e
Poruchy oka					rozmazané videnie ^e , poruchy videnia ^e , fotopsia ^e
Poruchy ucha a labyrintu					vertigo ^e
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					palpitácie ^e , fibrilácie predsiení ^e , supraventrikulárna tachykardia ^e
Poruchy ciev		hypertenzia	ortostatická hypotenzia		hypotenzia ^e
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					štikútanie ^e
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť	vracanie, dyspepsia			zápcha ^e , sucho v ústach ^e , bolesť brucha ^e , hnačka ^e
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus			erytém ^e , hyperhidróza ^e , generalizovaný pruritus ^e , podráždenie kože ^e , kontaktná dermatitída ^e ,

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
					generalizovaná vyrážka ^e
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov					erektilná dysfunkcia ^e
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	reakcie v mieste aplikácie a inštalácie ^a , (vrátane erytému, svrbenia, iritácie, vyrážok, dermatitídy, vezikúl, bolesti, ekzému, zápalu, opuchu, zmeny farby, pupencov, exfoliácie, urtikárie, precitlivenosti), astenické stavy ^a (vrátane únavy, asténie, mdlôb)	zvýšená dráždivosť, periférny edém			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					zníženie hmotnosti ^e , zvýšenie pečeňových enzýmov ^e (vrátane AST, ALT, GGT), zvýšenie hmotnosti ^e , zrýchlenie srdcového rytmu ^e , zvýšenie CPK ^{d,e}
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu					pád ^e
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					rabdomyolýza ^c

^a Nadradený všeobecný názov

^b Pozorované v nezaslepených štúdiách

^c Pozorované po uvedení lieku na trh

^d Pozorované v roku 2011 v súhrnných údajoch z dvojito zaslepených placebo kontrolovaných štúdií

^e Pozorované v štúdiách u pacientov s Parkinsonovou chorobou

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Náhly nástup spánku a ospalosť

Rotigotín bol spájaný s ospalosťou vrátane nadmernej ospalosti počas dňa a prípadov náhleho zaspania. V zriedkavých prípadoch sa vyskytlo „náhle zaspanie“ počas jazdy, čo následne spôsobilo dopravnú nehodu (pozri aj časť 4.4 a 4.7).

Poruchy kontroly impulzov

Patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne utrácanie alebo nakupovanie, záchvatovité prejedanie a kompulzívne prejedanie sa môžu vyskytnúť u pacientov liečených agonistami dopamínu vrátane rotigotínu (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Najpravdepodobnejšie nežiaduce reakcie sú tie, ktoré súvisia s farmakodynamickým profilom agonistu dopamínu, vrátane nevoľnosti, vracania, hypotenzie, mimovoľných pohybov, halucinácií, zmätenosti, kŕčov a ďalších prejavov centrálnej dopamínergickej stimulácie.

Liečba

Na predávkovanie agonistami dopamínu nie je známy žiadny protilek. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má zväziť odstránenie náplaste (náplastí), pretože po odstránení náplaste (náplastí) sa prívod liečiva zastaví a plazmatická koncentrácia rotigotínu rýchlo klesá. Pacient má byť dôkladne sledovaný, vrátane srdcovej frekvencie, srdcového rytmu a tlaku krvi.

Liečba predávkovania môže vyžadovať celkové podporné opatrenia na zachovanie životných funkcií. Dialýza by pravdepodobne nebola prospešná, pretože rotigotín nie je možné eliminovať dialýzou.

Ak je potrebné rotigotín vysadiť, vysadenie má prebehnúť postupne, aby sa zabránilo vzniku neuroleptického malígneho syndrómu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, agonisty dopamínu; ATC kód: N04BC09

Rotigotín je agonista dopamínu, ktorý nie je odvodený od ergotamínu, na liečbu prejavov a symptómov Parkinsonovej choroby a syndrómu nepokojných nôh.

Mechanizmus účinku

Predpokladá sa, že rotigotín vyvoláva priaznivé účinky na Parkinsonovu chorobu aktiváciou receptorov D₃, D₂ a D₁ v *caudate-putamen* mozgu.

Presný mechanizmus účinku rotigotínu v liečbe RLS nie je známy. Predpokladá sa, že rotigotín môže vykazovať aktivitu predovšetkým prostredníctvom dopamínových receptorov.

Farmakodynamické účinky

Čo sa týka funkčnej aktivity na rôznych podtypoch receptorov a ich distribúcie v mozgu, rotigotín je agonista receptorov D₂ a D₃, ktorý pôsobí aj na receptory D₁, D₄ a D₅. V prípade iných receptorov ako dopaminergných preukázal rotigotín antagonizmus na alfa2B receptoroch a agonizmus na 5HT1A receptoroch, žiadnu aktivitu však nepreukázal na receptoroch 5HT2B.

Klinická účinnosť

Účinnosť rotigotínu bola hodnotená v 5- tich placebom kontrolovaných štúdiách s viac ako 1400 pacientmi so syndrómom nepokojných nôh (RLS). Účinnosť bola preukázaná v kontrolovaných štúdiách u pacientov liečených až do 29 týždňov. Účinok pretrvával počas 6- mesačného obdobia.

Zmeny oproti východiskovej hodnote boli hodnotené podľa International RLS Rating Scale (IRLS) a CGI-item 1 (závažnosť ochorenia), ktoré predstavovali primárne parametre účinnosti. Pre oba primárne ciele boli zistené štatisticky významné rozdiely oproti placebo v dávkach 1 mg/24 h, 2 mg/24 h a 3 mg/24 h. Po 6- tich mesiacoch udržiavacej liečby u pacientov so stredne závažným až závažným RLS došlo k zlepšeniu IRLS skóre z 30,7 na 20,7 u placebo a z 30,2 na 13,8 u rotigotínu. Upravená priemerná hodnota rozdielu bola -6,5 bodov (CI_{95%} -8,7; -4,4, p < 0,0001). Počty pacientov, ktorí odpovedali na liečbu podľa CGI-I (veľké zlepšenie, veľmi veľké zlepšenie) zodpovedali 43,0 % u placebo a 67,5 % u rotigotínu (rozdiel 24,5 % CI_{95%}: 14,2 %; 34,8 %, p < 0,0001).

V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní boli 7 týždňov hodnotené polysomnografické parametre. Rotigotín významne znížil index periodického pohybu končatín (periodic limb movement index, PLMI) z 50,9 na 7,7 *verzus* 37,4 na 32,7 oproti placebo (p < 0,0001).

Augmentácia

V dvoch 6-mesačných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách bola pozorovaná klinicky relevantná augmentácia u 1,5 % pacientov liečených rotigotínom oproti 0,5 % pacientov liečených placebom. V dvoch otvorených naväzujúcich štúdiách v nasledujúcich 12 mesiacoch bol výskyt relevantnej augmentácie 2,9 %. Žiadny z týchto pacientov neprerušil liečbu z dôvodu augmentácie. V 5-ročnej, otvorenej štúdii sa augmentácia vyskytla u 11,9 % pacientov liečených dávkami schválenými pre RLS (1 – 3 mg/24 h) a u 5,1 % bola považovaná za klinicky významnú. V tejto štúdii sa väčšina prípadov augmentácie vyskytla v prvom a druhom roku liečby. Navyše v tejto štúdii bola tiež použitá vyššia dávka 4 mg/24 h, ktorá nie je schválená pre RLS a viedla vo vyššej miere k augmentácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Rotigotín sa po aplikácii plynule uvoľňuje z transdermálnej náplasti a je absorbovaný cez pokožku. Ustálené koncentrácie sa dosiahnu za jeden až dva dni po aplikácii náplasti a udržiavajú sa na stabilnej úrovni aplikáciou náplasti jedenkrát denne, pričom táto sa nosí po dobu 24 hodín. Koncentrácie rotigotínu v plazme sa zvyšujú proporcionálne v závislosti od dávky v rozsahu dávok od 1 mg/24 h po 24 mg/24 h.

Za 24 hodín sa uvoľní do pokožky približne 45 % liečiva v náplasti. Absolútna biologická dostupnosť po transdermálnej aplikácii je približne 37 %.

Striedanie miesta aplikácie náplasti môže spôsobiť rozdiely medzi jednotlivými dennými hladinami v plazme. Rozdiely v biologickej dostupnosti rotigotínu siahali od 2 % (nadlaktie v porovnaní s bokom) po 46 % (rameno v porovnaní so stehnom). Neexistuje žiaden náznak relevantného vplyvu na klinické výsledky.

Distribúcia

Približne 92 % rotigotínu sa viaže *in vitro* na plazmatické proteíny. Zdanlivý distribučný objem u ľudí je približne 84 l/kg.

Biotransformácia

Rotigotín je z veľkej časti metabolizovaný. Rotigotín je metabolizovaný N-dealkyláciou ako aj priamou a sekundárnou konjugáciou. Výsledky vykonávané *in vitro* naznačujú, že rôzne izoformy CYP dokážu katalyzovať N-dealkyláciu rotigotínu. Hlavnými metabolitmi sú sulfáty a glukuronidové konjugáty pôvodnej látky ako aj metabolity N-dealkylácie, ktoré sú biologicky neaktívne. Informácie o metabolitoch sú neúplné.

Eliminácia

Približne 71 % dávky rotigotínu sa vylučuje močom a menšia časť približne 23 % sa vylučuje stolicou. Klírens rotigotínu po transdermálnom podaní je približne 10 l/minútu a jeho celkový polčas eliminácie je 5 až 7 hodín. Farmakokinetický profil preukazuje bifázickú elimináciu s počiatočným polčasom približne 2 až 3 hodiny.

Keďže náplast sa aplikuje transdermálne, neočakáva sa žiadny vplyv jedál alebo ochorení gastrointestinálneho traktu.

Osobitné skupiny pacientov

Keďže liečba Neuprom začína nízkou dávkou a táto sa postupne titruje podľa klinickej znášanlivosti, aby sa získal optimálny terapeutický účinok, úprava dávky na základe pohlavia, hmotnosti alebo veku nie je potrebná.

Porucha funkcie pečene a obličiek

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene alebo miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek neboli pozorované žiadne relevantné zvýšenia hladiny rotigotínu v plazme. Neupro nebolo skúmané u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

V prípade poruchy funkcie obličiek sa zvyšujú hladiny konjugátov rotigotínu a metabolitov N-dealkylácie rotigotínu v plazme. Vplyv týchto metabolitov na klinické účinky je však nepravdepodobný.

Pediatrická populácia

Obmedzené farmakokinetické údaje získané u dospievajúcich pacientov s RLS (13-17 rokov, n=24) po liečbe viacnásobnými dávkami v rozsahu 0,5 mg až 3 mg/24 h ukázali, že systémová expozícia rotigotínu bola podobná expozícii u dospelých. Údaje o účinnosti/bezpečnosti nie sú dostatočné na stanovenie pomeru medzi expozíciou a odpoveďou (pozri tiež informácie o použití v pediatrickej populácii v časti 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách zameraných na opakované dávky a dlhodobú toxicitu boli hlavné účinky spájané s farmakodynamickými účinkami súvisiacimi s agonistom dopamínu a následným znížením vylučovania prolaktínu.

Po jednorazovej dávke rotigotínu bolo u pigmentovaných potkanov a opíc evidentné viazanie sa rotigotínu na tkanivo obsahujúce melanín (t. j. oči), ktoré však počas 14-dňového pozorovacieho intervalu vymizlo.

V trojmesačnej štúdií bola u bielych potkanov pozorovaná pomocou transmisnej elektrónovej mikroskopie degenerácia sietnice pri dávke ekvivalentnej 2,8-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí (prepočítanej na mg/m²). Účinky boli výraznejšie u samíc potkanov. Dodatočné štúdie na ďalšie vyhodnotenie špecifickej patológie neboli vykonané. Degenerácia sietnice sa nepozorovala počas rutinného histopatologického vyhodnocovania očí skúmaných druhov zvierat v žiadnej z toxikologických štúdií. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

V štúdií karcinogenicity sa u samcov potkanov rozvinuli nádory a hyperplázia Leydigových buniek. Zhubné nádory boli pozorované najmä v maternici samíc, ktorým sa podávali stredné až vysoké dávky. Tieto zmeny sú dobre známymi účinkami agonistov dopamínu u potkanov po celoživotnej liečbe a boli zhodnotené ako nerelevantné pre ľudí.

Účinky rotigotínu na reprodukciu sa skúmali u potkanov, králikov a myší. Na žiadny z uvedených troch druhov nemal rotigotín teratogénne účinky, ale u potkanov a myší vykazoval embryotoxické účinky pri dávkach toxických pre matky. Rotigotín neovplyvnil plodnosť samcov u potkanov, avšak jednoznačne znížil plodnosť samíc potkanov a myší z dôvodu účinkov na hladiny prolaktínu, ktoré sú u hlodavcov obzvlášť významné.

Rotigotín nevyvolal génové mutácie v Amesovom teste, preukázal však účinky v *in vitro* teste lymfómu u myší s metabolickou aktiváciou a slabšie účinky bez metabolickej aktivácie. Mutagénny účinok je možné pripísať klastogénnemu účinku rotigotínu. Tento účinok nebol potvrdený *in vivo* v mikronukleovom teste u myší a v teste na neplánovanú syntézu DNA (UDS, *Unsheduled DNA Synthesis*) u potkanov. Keďže prebiehal viac-menej súbežne so zníženým relatívnym celkovým rastom buniek, môže súvisieť s cytotoxickým účinkom látky. Významnosť tohto jedného pozitívneho testu mutagenicity *in vitro* preto nie je známa.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Krycia vrstva

Polyesterový film s vrstvou silikónu a hliníka, farebný povlak pigmentovej vrstvy (oxid titaničitý (E171), žltý pigment 13, červený pigment 166, žltý pigment 12) a potlač (červený pigment 146, žltý pigment 180, čierny pigment 7).

Samolepiaca matricová vrstva

Poly(dimetylsiloxán, trimetylsilylsilikát)-kopolymerizát,
povidón K90,
disiričitan sodný (E223),
askorbylpalmitát (E304) a
DL- α -tokoferol (E307).

Snímateľná fólia

Priesvitný polyesterový film s fluoropolymérovým povlakom.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Rozlepovacie vrečko v škatuľke: Jednu stranu tvorí kopolymér etylénu (najvnútornejšia vrstva), hliníková fólia, polyetylénový film s nízkou hustotou a papier; druhú stranu tvorí polyetylén (najvnútornejšia vrstva), hliník, kopolymér etylénu a papier.

Škatuľka obsahuje 7, 14, 28, 30 alebo 84 (viacnásobné balenie obsahuje 3 balenia po 28) transdermálnych náplastí, ktoré sú jednotlivo zatavené vo vreckách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Náplasť po použití ešte stále obsahuje liečivo. Po odstránení sa má použitá náplasť preložiť napoly lepiacou stranou smerom dovnútra tak, aby matricová vrstva nezostala odkrytá, umiestniť do pôvodného vrečka a odložiť. Všetky použité aj nepoužité náplasti majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami alebo vrátené do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Neupro 1 mg/24 h transdermálna náplasť
EU/1/05/331/038
EU/1/05/331/040
EU/1/05/331/041

EU/1/05/331/044
EU/1/05/331/056

Neupro 3 mg/24 h transdermálna náplast'

EU/1/05/331/047
EU/1/05/331/049
EU/1/05/331/050
EU/1/05/331/053
EU/1/05/331/058

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. február 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. január 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

27. 01. 2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Neupro 2 mg/24 h transdermálna náplast'

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá náplast' uvoľní 2 mg rotigotínu za 24 hodín. Každá náplast' s povrchom 10 cm² obsahuje 4,5 mg rotigotínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Transdermálna náplast'.

Tenká štvorcová náplast' matricového typu so zaoblenými rohmi, skladajúca sa z troch vrstiev. Vonkajšia strana krycej vrstvy je béžová s potlačou „Neupro 2 mg/24 h“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Syndróm nepokojných nôh

Neupro sa indikuje na symptomatickú liečbu stredne závažného až závažného idiopatického syndrómu nepokojných nôh (RLS) u dospelých.

Parkinsonova choroba

Neupro sa indikuje na liečbu prejavov a symptómov idiopatickej Parkinsonovej choroby v počiatočnom štádiu v monoterapii (t. j. bez L-dopy) alebo v kombinácii s L-dopou, čiže počas trvania ochorenia až do neskorých štádií, keď účinok L-dopy zoslabne alebo sa stane premenlivým a dochádza k fluktuáciám terapeutického účinku (fluktuácie ku koncu dávkovacieho intervalu alebo „on-off“ fluktuácie zo stavu dobrej hybnosti tzv. „on“ do stavu zlej hybnosti tzv. „off“).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávky predstavujú nominálne dávky.

Syndróm nepokojných nôh

Jednorazová denná dávka sa má začať na 1 mg/24 h. V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa dávka môže zvýšiť v týždňových intervaloch o 1 mg/24 h až po dosiahnutie maximálnej dávky 3 mg/24 h. Potreba pokračovať v liečbe sa má prehodnotiť každých 6 mesiacov.

Parkinsonova choroba

Dávkovanie u pacientov v počiatočnom štádiu Parkinsonovej choroby:

Jednorazová denná dávka má začať na 2 mg/24 h a následne byť zvyšovaná v týždňových intervaloch o 2 mg/24 h až po dosiahnutie účinnej dávky, ktorá je maximálne 8 mg/24 h.

Dávka 4 mg/24 h môže byť v prípade niektorých pacientov účinnou dávkou. U väčšiny pacientov je účinná dávka dosiahnutá v priebehu 3 alebo 4 týždňov pri dávkach 6 mg/24 h alebo 8 mg/24 h, v uvedenom poradí.

Maximálna dávka je 8 mg/24 h.

Dávkovanie u pacientov v pokročilom štádiu Parkinsonovej choroby s fluktuáciami:

Jednorazová denná dávka má začať na 4 mg/24 h a následne byť zvyšovaná v týždňových intervaloch o 2 mg/24 h až po dosiahnutie účinnej dávky, ktorá je maximálne 16 mg/24 h.

Dávky 4 mg/24 h alebo 6 mg/24 h môžu byť v prípade niektorých pacientov účinnými dávkami. U väčšiny pacientov je účinná dávka dosiahnutá v priebehu 3 až 7 týždňov pri dávkach 8 mg/24 h až po maximálnu dávku 16 mg/24 h.

Pre dávky vyššie ako 8 mg/24 h je možné použiť na dosiahnutie konečnej dávky viacero náplastí, napríklad dávka 10 mg/24 h sa môže dosiahnuť kombináciou náplastí 6 mg/24 h a 4 mg/24 h.

Neupro sa aplikuje raz denne. Náplast' sa má aplikovať každý deň približne v rovnakom čase. Náplast' sa ponecháva na koži 24 hodín, a potom sa vymieňa za novú náplast' aplikovanú na inom mieste.

Ak si pacient zabudne náplast' aplikovať v obvyklom čase počas dňa alebo ak sa náplast' odlepí, na zvyšok dňa sa má aplikovať nová náplast'.

Ukončenie liečby

Syndróm nepokojných nôh

Liečba Neuprom má byť ukončená postupne. Denná dávka sa má znižovať o 1 mg/24 h znižovaním dávky podľa možnosti každý druhý deň až do úplného vysadenia Neupra (pozri časť 4.4). Po uplatnení tohto postupu sa nepozoroval tzv. rebound fenomén (zhoršenie pôvodných príznakov so zvýšenou intenzitou po vynechaní liečby).

Parkinsonova choroba

Liečba Neuprom má byť ukončená postupne. Denná dávka sa má znižovať o 2 mg/24 h znižovaním dávky podľa možnosti každý druhý deň až do úplného vysadenia Neupra (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s mierne až stredne závažnými poruchami funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Opatnosť sa odporúča pri liečbe pacientov so závažnými poruchami funkcie pečene, u ktorých môže dôjsť k zníženiu klírensu rotigotínu. Rotigotín nebol skúmaný u tejto skupiny pacientov. V prípade zhoršovania poruchy funkcie pečene môže byť potrebná redukcia dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek, vrátane dialyzovaných pacientov, nie je potrebná úprava dávky. Neočakávaný nárast hladiny rotigotínu sa môže objaviť tiež v prípade akútneho zhoršenia funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť rotigotínu u detí a dospievajúcich neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú popísané v časti 5.2, avšak na ich základe nie je možné urobiť žiadne odporúčanie pre dávkovanie rotigotínu u detí s RLS.

Neexistuje žiadne relevantné použitie Neupra v pediatrickej populácii pri Parkinsonovej chorobe.

Spôsob podávania

Neupro je určené na transdermálne použitie.

Náplast sa má aplikovať na čistú, suchú, neporušenú zdravú pokožku v oblasti brucha, stehna, bedier, bokov trupu, ramien alebo nadlaktia. Náplast sa nemá aplikovať na rovnaké miesto skôr než po 14 dňoch. Neupro sa nesmie aplikovať na červenú, podráždenú alebo poškodenú pokožku (pozri časť 4.4).

Použitie a zaobchádzanie

Každá náplast je zabalená vo vrecku a aplikuje sa ihneď po otvorení vrecka. Odstráni sa jedna polovica snímateľnej fólie a lepiaca strana sa aplikuje pevným pritlačením na pokožku. Potom sa náplast prehne dozadu a odstráni sa druhá časť prilepenej fólie. Nedotýkajte sa lepiacej strany náplasti. Dlaňou sa náplast pevne zatlačí približne počas 30 sekúnd, aby sa dobre prilepila.

Náplast sa nesmie strihať na kusy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Zobrazovanie magnetickou rezonanciou alebo kardioverzia (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak je odozva pacienta s Parkinsonovou chorobou na liečbu rotigotínom nedostatočná, môžu sa prestupom na liečbu iným agonistom dopamínu dosiahnuť dodatočné pozitívne účinky (pozri časť 5.1).

Obidve indikácie:

Zobrazovanie magnetickou rezonanciou a kardioverzia

Krycia vrstva náplasti Neupro obsahuje hliník. Ak bude pacient podstupovať vyšetrenie zobrazovaním magnetickou rezonanciou (MR) alebo kardioverziu, musí sa Neupro odstrániť, aby sa zabránilo popáleninám pokožky.

Ortostatická hypotenzia

Je známe, že agonisty dopamínu zhoršujú systémovú reguláciu tlaku krvi, v dôsledku čoho vzniká posturálna/ortostatická hypotenzia. Tieto prípady sa pozorovali aj počas liečby rotigotínom, ich výskyt bol však podobný ako výskyt pozorovaný u pacientov liečených placebom. Z dôvodu všeobecného rizika ortostatickej hypotenzie spojenej s dopamínergickou liečbou sa odporúča sledovať krvný tlak, a to najmä na začiatku liečby.

Synkopa

V klinických štúdiách s rotigotínom sa pozorovala synkopa s podobnou frekvenciou výskytu, ako bola pozorovaná u pacientov liečených placebom. Keďže pacienti s klinicky relevantným kardiovaskulárnym ochorením boli z týchto štúdií vylúčení, je potrebné sa pacientov so závažným kardiovaskulárnym ochorením opýtať na príznaky synkopy a presynkopy.

Náhle zaspanie a ospalosť

Rotigotín bol spájaný s ospalosťou a prípadmi náhleho zaspania. Hlásené boli prípady náhleho zaspania počas denných aktivít, v niektorých prípadoch bez spozorovania akýchkoľvek varovných prejavov. Lekári predpisujúci Neupro majú u pacientov nepretržite prehodnocovať príznaky driemot

alebo ospalosti, pretože samotní pacienti si ich nemusia uvedomiť, až kým sa ich na to priamo neopýtajú. Starostlivo sa má zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Poruchy kontroly impulzov a iné súvisiace poruchy

Pacientov je treba pravidelne monitorovať pre vývoj porúch kontroly impulzov a iných súvisiacich porúch vrátane syndrómu dopamínovej dysregulácie. Pacienti a opatrovatelia si majú byť vedomí, že u pacientov liečených agonistami receptorov dopamínu vrátane rotigotínu sa môžu vyskytnúť behaviorálne príznaky porúch kontroly impulzov ako patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne utrácanie alebo nakupovanie, záchvatovité prejedanie a kompulzívne prejedanie. U niektorých pacientov bol syndróm dopamínovej dysregulácie pozorovaný pri liečbe rotigotínom. Ak sa tieto symptómy objavia, je potrebné zvážiť zníženie dávky/postupné vysadenie.

Neuroleptický malígny syndróm

Pri náhlom ukončení dopamínergickej liečby boli hlásené symptómy naznačujúce prítomnosť neuroleptického malígneho syndrómu. Preto sa odporúča liečbu obmedzovať postupne (pozri časť 4.2).

Syndróm náhleho vysadenia dopamínového agonistu

Pri náhlom ukončení dopamínergickej liečby boli hlásené symptómy naznačujúce prítomnosť syndrómu náhleho vysadenia dopamínového agonistu (napríklad bolesť, únava, depresia, potenie a úzkosť). Preto sa odporúča liečbu obmedzovať postupne (pozri časť 4.2).

Abnormálne myslenie a správanie

Zaznamenalo sa abnormálne myslenie a správanie a môže pozostávať z rôznych prejavov vrátane paranoidných myšlienok, preludov, halucinácií, zmätenosti, správania podobného psychotickému, dezorientácie, agresívneho správania, agitácie a delíria.

Fibrotické komplikácie

U niektorých pacientov liečených dopamínergickými látkami odvodenými od námeľu boli hlásené prípady retroperitoneálnej fibrózy, pľúcnych infiltrátov, pleurálnych výpotkov, pleurálneho zhrubnutia, perikarditídy a srdcovej valvulopatie. Aj keď tieto komplikácie môžu po prerušení liečby ustúpiť, nemusia vždy ustúpiť úplne.

Aj keď sa predpokladá, že tieto nežiaduce reakcie súvisia s ergotamínovou štruktúrou týchto látok, nie je známe, či ich môžu spôsobovať aj agonisty dopamínu, ktoré nie sú odvodené od námeľu.

Neuroleptiká

Neuroleptiká podávané ako antiemetiká sa nemajú podávať pacientom užívajúcim agonistov dopamínu (pozri aj časť 4.5).

Oftalmologické sledovanie

Oftalmologické sledovanie sa odporúča v pravidelných intervaloch alebo v prípade porúch videnia.

Vystavenie zdroju tepla

Miesto s náplastou nemá byť vystavované vonkajším zdrojom tepla (nadmerné slnečné žiarenie, ohrievacie podušky a iné zdroje tepla, napríklad sauna, horúci kúpeľ).

Reakcie v mieste aplikácie

V mieste aplikácie sa môžu vyskytnúť kožné reakcie, zvyčajne s miernou alebo stredne závažnou intenzitou. Miesto aplikácie sa odporúča denne striedať (napríklad z pravej strany na ľavú stranu a z hornej časti tela na dolnú časť tela). Rovnaké miesto sa nemá použiť znova skôr než po 14 dňoch. V prípade niekoľkodňového alebo trvalého výskytu reakcií v mieste aplikácie, pri zvýšení závažnosti alebo pri rozšírení kožnej reakcie mimo miesto aplikácie, sa má zhodnotiť pomer rizík a výhod pre daného pacienta.

V prípade výskytu vyrážok alebo podráždenia pokožky transdermálnym systémom sa má zabrániť pôsobeniu priameho slnečného žiarenia na dané miesto, kým sa pokožka nezahojí, pretože expozícia môže spôsobiť zmeny sfarbenia pokožky.

V prípade spozorovania celkovej reakcie pokožky (napríklad alergické vyrážky, vrátane erytematóznych, škvrnitých a papulárnych vyrážok alebo svrbenia) spojenej s používaním Neupra, musí sa Neupro prestať používať.

Periférny edém

V klinických štúdiách u pacientov s Parkinsonovou chorobou bol počas 6 mesiacov špecifický výskyt periférneho edému okolo 4 % a zostal nezmenený počas ďalšieho pozorovania až do 36 mesiacov. V klinických štúdiách uskutočnených u pacientov s RLS sa tiež pozoroval periférny edém.

Citlivosť na siričitan

Neupro obsahuje disiričitan sodný, siričitan, ktorý môže vyvolať reakcie alergického typu vrátane anafylaktických symptómov a život ohrozujúcich alebo menej závažných astmatických epizód u niektorých citlivých osôb.

Pozorované u pacientov s Parkinsonovou chorobou

Dopamínergické nežiaduce reakcie

Výskyt niektorých dopamínergických nežiaducich reakcií, ako sú napríklad halucinácie, dyskinéza a periférny edém, je vo všeobecnosti vyšší pri podávaní v kombinácii s L-dopou u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Treba to zvážiť pri predpisovaní rotigotínu.

Dystonické reakcie

Príležitostne boli u pacientov s Parkinsonovou chorobou po začatí používania alebo postupnom zvyšovaní dávky rotigotínu hlásené dystonické reakcie vrátane dystónie, abnormálneho držania tela, tortikolisu a pleurotonusu (Pisa syndróm). Hoci dystonické reakcie môžu byť príznakom Parkinsonovej choroby, u niektorých z týchto pacientov sa príznaky po znížení dávky alebo vysadení rotigotínu zlepšili. Ak sa vyskytne dystonická reakcia, je potrebné prehodnotiť režim dopamínergnej liečby a zvážiť úpravu dávky rotigotínu.

Pozorované u pacientov so syndrómom nepokojných nôh

Augmentácia

U pacientov so syndrómom nepokojných nôh sa môže objaviť zintenzívnenie príznakov (augmentácia). Toto zintenzívnenie sa môže prejaviť ako skorší nástup príznakov večer (alebo dokonca poobede), zvýšenie stupňa závažnosti príznakov a rozšírenie príznakov na iné časti tela. V dlhodobých klinických štúdiách s rotigotínom sa vo väčšine prípadov augmentácia pozorovala v prvom a druhom roku liečby. Dávky vyššie ako schválené rozmedzie pre RLS sa nemajú používať, pretože môžu viesť k vyššiemu výskytu augmentácie (pozri časť 5.1).

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže rotigotín je agonista dopamínu, predpokladá sa, že antagonisty dopamínu, ako napríklad neuroleptiká (napríklad fenotiazíny, butyrofenóny, tioxantény) alebo metoklopramid, môžu oslabovať účinnosť Neupra, a preto sa nemajú podávať súbežne s Neuprom. Z dôvodu možných aditívnych účinkov sa má postupovať opatrne, ak pacienti užívajú sedatívne lieky alebo iné lieky utlmujúce činnosť CNS (centrálneho nervového systému) (napríklad benzodiazepíny, antipsychotiká, antidepresíva) alebo alkohol v kombinácii s rotigotínom.

Súbežné podávanie L-dopy a karbidopy s rotigotínom nemalo žiadny účinok na farmakokinetiku rotigotínu a rotigotín nemal žiadny účinok na farmakokinetiku L-dopy a karbidopy.

Súbežné podávanie domperidonu s rotigotínom nemalo žiadny účinok na farmakokinetiku rotigotínu.

Súbežné podávanie omeprazolu (inhibítora CYP2C19) v dávkach 40 mg/deň nemalo žiadny účinok na farmakokinetiku a metabolizmus rotigotínu u zdravých dobrovoľníkov.

Neupro môže zosilniť dopamínergické nežiaduce reakcie L-dopy a môže spôsobiť a/alebo zhoršiť už existujúcu dyskinézu, podobne ako v prípade ostatných agonistov dopamínu.

Súbežné podávanie rotigotínu (3 mg/24 h) neovplyvňovalo farmakodynamiku a farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (0,03 mg etinylestradiol, 0,15 mg levonorgestrel). Interakcie s inými formami hormonálnej antikoncepcie neboli skúmané.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku, antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu na prevenciu gravidity počas liečby rotigotínom.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití rotigotínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky u potkanov a králikov, avšak u potkanov a myší bola pozorovaná embryotoxicita pri dávkach toxických pre matky (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Rotigotín sa nemá používať počas gravidity.

Laktácia

Keďže rotigotín znižuje vylučovanie prolaktínu u ľudí, očakáva sa inhibícia tvorby mlieka. Štúdie vykonávané na potkanoch ukázali, že rotigotín a/alebo jeho metabolit(y) sú vylučované do materského mlieka. Z dôvodu chýbajúcich údajov o účinkoch na ľudský organizmus sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

Pre informácie o štúdiách fertility, prosím, pozri časť 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rotigotín môže mať značný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti liečení rotigotínom, ktorí trpia ospalosťou a/alebo prípadmi náhleho zaspánia, musia byť informovaní o zákaze riadenia vozidiel alebo vykonávania aktivít (napríklad obsluhovanie strojov), pri ktorých môže zhoršené vnímanie ohroziť ich samotných alebo ostatných a spôsobiť vážne zranenia alebo smrť. To platí, až kým tieto opakujúce sa prípady náhleho zaspánia a ospalosť neustúpia (pozri aj časti 4.4 a 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Syndróm nepokojných nôh

Súhrn bezpečnostného profilu

Podľa analýzy skupiny placebom kontrolovaných klinických štúdií, zahŕňajúcich celkovo 748 pacientov liečených Neuprom a 214 pacientov užívajúcich placebo, 65,5 % pacientov liečených Neuprom a 33,2 % pacientov liečených placebom hlásilo aspoň jednu nežiaducu reakciu.

Na začiatku liečby sa môžu vyskytovať dopamínergické nežiaduce reakcie ako nevoľnosť a vracanie. Tieto sú zvyčajne mierne alebo stredne závažné a dočasné, a to aj v prípade pokračovania v liečbe.

Medzi nežiaduce liekové reakcie hlásené u viac ako 10 % pacientov liečených Neuprom patria nevoľnosť, reakcie v mieste aplikácie, astenické stavy a bolesť hlavy.

V štúdiách, pri ktorých sa miesto aplikácie striedalo podľa pokynov v SmPC (Súhrn charakteristických vlastností lieku, *Summary of Product Characteristics*) a písomnej informácii pre používateľa, sa u 34,2 % z 748 pacientov používajúcich Neupro vyskytovali reakcie v mieste aplikácie. Väčšina reakcií v mieste aplikácie bola mierna alebo stredne závažná, obmedzená na miesto aplikácie a v ich dôsledku bola liečba Neuprom ukončená iba u 7,2 % pacientov.

Frekvencia prerušenia liečby

Frekvencia prerušenia liečby sa hodnotila v 3 klinických štúdiách s trvaním až do 3 rokov. Percento subjektov, ktorí prerušili liečbu, bolo 25 – 38 % v priebehu prvého roka, 10 % v druhom roku a 11 % v treťom roku. Pravidelne sa má hodnotiť účinnosť spolu s hodnotením bezpečnosti, vrátane augmentácie.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce liekové reakcie zo združených štúdií uvedených vyššie u pacientov so syndrómom nepokojných nôh a z hlásení po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie vymenované pod názvami jednotlivých frekvencií (počet pacientov, u ktorých sa predpokladá výskyt reakcie) použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému		hypersenzitívita, ktorá môže zahŕňať angioedém, edém jazyka a edém pier			
Psychické poruchy		náhle zaspávanie/náhly nástup spánku, poruchy sexuálnej túžby ^a (vrátane	obsedantno-kompulzívna porucha, agitácia ^d	agresívne správanie/agresivita ^b , dezorientácia	syndróm dopamínovej dysregulácie ^c , poruchy vnímania ^e (vrátane halucinácie, vizuálnej

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
		hypersexuality, zvýšeného libida), insomnia, porucha spánku, neobvyklé sny, poruchy kontroly impulzov ^{a,d} (vrátane patologického hrania hazardných hier, stereotypného/nutkavého správania, záchvatovitého prejedania/poruchy príjmu potravy ^b , kompulzívneho nakupovania ^c)			halucinácie, sluchovej halucinácie, vidín), nočné mory ^e , paranoja ^e , stav zmätenosti ^e , psychotické poruchy ^e , prelud ^e , delírium ^e
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	somnolencia			závrat ^e , poruchy vedomia NEC ^e (vrátane synkopy, vazovagálnej synkopy, straty vedomia), dyskinéza ^e , posturálny závrat ^e , letargia ^e , kŕč ^e
Poruchy oka					rozmazané videnie ^e , poruchy videnia ^e , fotopsia ^e
Poruchy ucha a labyrintu					vertigo ^e
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					palpitácie ^e , fibrilácie predsiení ^e , supraventrikulárna tachykardia ^e
Poruchy ciev		hypertenzia	ortostatická hypotenzia		hypotenzia ^e
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					štikútanie ^e
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť	vracanie, dyspepsia			zápcha ^e , sucho v ústach ^e , bolesť brucha ^e , hnačka ^e

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus			erytém ^e , hyperhidróza ^e , generalizovaný pruritus ^e , podráždenie kože ^e , kontaktná dermatitída ^e , generalizovaná vyrážka ^e
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov					erektilná dysfunkcia ^e
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	reakcie v mieste aplikácie a instilácie ^a , (vrátane erytému, svrbenia, iritácie, vyrážok, dermatitídy, vezikúl, bolesti, ekzému, zápalu, opuchu, zmeny farby, pupencov, exfoliácie, urtikárie, precitlivenosti), astenické stavy ^a (vrátane únavy, asténie, mdlôb)	zvýšená dráždivosť, periférny edém			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					zníženie hmotnosti ^e , zvýšenie pečeňových enzýmov ^e (vrátane AST, ALT, GGT), zvýšenie hmotnosti ^e , zrýchlenie srdcového rytmu ^e , zvýšenie CPK ^{d,e}
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu					pád ^e

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					rabdomyolýza ^c

^a Nadradený všeobecný názov

^b Pozorované v nezaslepených štúdiách

^c Pozorované po uvedení lieku na trh

^d Pozorované v roku 2011 v súhrnných údajoch z dvojito zaslepených placebo kontrolovaných štúdií

^e Pozorované v štúdiách u pacientov s Parkinsonovou chorobou

Parkinsonova choroba

Súhrn bezpečnostného profilu

Podľa analýzy skupinových, placebo kontrolovaných klinických štúdií, zahŕňajúcich celkovo 1 307 pacientov liečených Neuprom a 607 pacientov liečených placebo, 72,5 % pacientov liečených Neuprom a 58,0 % pacientov liečených placebo hlásilo aspoň jednu nežiaducu reakciu.

Na začiatku liečby sa môžu vyskytovať dopamínergické nežiaduce reakcie ako nevoľnosť a vracanie. Tieto sú zvyčajne mierne alebo stredne závažné a dočasné, a to aj v prípade pokračovania v liečbe.

Medzi nežiaduce liekové reakcie hlásené u viac ako 10 % pacientov liečených transdermálnymi náplastami Neupro patria nevoľnosť, vracanie, reakcie v mieste aplikácie, ospalosť, závrat a bolesť hlavy.

V štúdiách, pri ktorých sa miesto aplikácie striedalo podľa pokynov v SmPC (Súhrn charakteristických vlastností lieku, *Summary of Product Characteristics*) a písomnej informácii pre používateľa, sa u 35,7 % z 830 pacientov používajúcich transdermálne náplasti Neupro vyskytovali reakcie v mieste aplikácie. Väčšina reakcií v mieste aplikácie bola mierna alebo stredne závažná, obmedzená na miesto aplikácie a v ich dôsledku bola liečba Neuprom ukončená iba u 4,3 % všetkých pacientov používajúcich Neupro.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce liekové reakcie zo združených štúdií uvedených vyššie u pacientov s Parkinsonovou chorobou a z hlásení po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie vymenované pod názvami jednotlivých frekvencií (počet pacientov, u ktorých sa predpokladá výskyt reakcie) použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita, ktorá môže zahŕňať angioedém, edém jazyka a edém pier		
Psychické poruchy		poruchy vnímania ^a (vrátane halucinácie, zrakovej halucinácie, sluchovej halucinácie, vidiny), insomnia, porucha spánku, nočné mory, neobvyklé sny, poruchy kontroly impulzov ^{a,d} (vrátane patologického hrania hazardných hier, stereotypného/nutkavého správania, záchvatovitého prejedania/poruchy príjmu potravy ^b , kompulzívneho nakupovania ^c)	náhle zaspávanie/náhly nástup spánku, paranoja, poruchy sexuálnej túžby ^a (vrátane hypersexualit y, zvýšeného libida), stav zmätenosti, dezorientácia ^d , agitácia ^d	psychotická porucha, obsedantno-kompulzívna porucha, agresívne správanie/agresivita ^b , prelud ^d , delírium ^d	syndróm dopamínovej dysregulácie ^c
Poruchy nervového systému	ospalosť, závrat, bolesť hlavy	poruchy vedomia NEC ^a (vrátane synkopy, vazovagálnej synkopy, straty vedomia), dyskinéza, posturálny závrat, letargia		kŕč	syndróm poklesnutej hlavy ^{c,e}
Poruchy oka			rozmazané videnie, poruchy videnia, fotopsia		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo			

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie	atriálna fibrilácia	supraventrikulárna tachykardia	
Poruchy ciev		ortostatická hypotenzia, hypertenzia	hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		štikúťanie			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť, vracanie	zápcha, sucho v ústach, dyspepsia	bolesť brucha		hnačka ^c
Poruchy kože a podkožného tkaniva		erytém, hyperhidróza, svrbenie	celkové svrbenie, podráždenie pokožky, kontaktná dermatitída	generalizovaná vyrážka	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			erektilná dysfunkcia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	reakcie v mieste aplikácie a instilácie ^a , (napríklad erytém, svrbenie, podráždenie, vyrážka, dermatitída, vezikuly, bolesť, ekzém, zápal, opuch, zmena sfarbenia, pupence, exfoliácie, urtikária, precitlivosť)	periférny edém, astenické stavy ^a , (vrátane únavy, asténie, malátnosti)		podráždenosť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zníženie hmotnosti	zvýšenie hladiny pečeňového enzýmu (vrátane AST, ALT, GGT), zvýšenie hmotnosti, zrýchlenie		

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
			srdcového rytmu, zvýšenie CPK ^d		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		pád			
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					rabdomyolýza ^e

^a Nadradený všeobecný názov

^b Pozorované v nezaslepených štúdiách

^c Pozorované po uvedení lieku na trh

^d Pozorované v roku 2011 v súhrnných údajoch z dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdií

^e Pozorované iba u pacientov s Parkinsonovou chorobou

Obidve indikácie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Náhly nástup spánku a ospalosť

Rotigotín bol spájaný s ospalosťou vrátane nadmernej ospalosti počas dňa a prípadov náhleho zaspania. V zriedkavých prípadoch sa vyskytlo „náhle zaspanie“ počas jazdy, čo následne spôsobilo dopravnú nehodu (pozri aj časť 4.4 a 4.7).

Poruchy kontroly impulzov

Patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne utrácanie alebo nakupovanie, záchvatovité prejedanie a kompulzívne prejedanie sa môžu vyskytnúť u pacientov liečených agonistami dopamínu vrátane rotigotínu (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Najpravdepodobnejšie nežiaduce reakcie sú tie, ktoré súvisia s farmakodynamickým profilom agonistu dopamínu, vrátane nevoľnosti, vracania, hypotenzie, mimovoľných pohybov, halucinácií, zmätenosti, kŕčov a ďalších prejavov centrálnej dopamínergickej stimulácie.

Liečba

Na predávkovanie agonistami dopamínu nie je známy žiadny protilek. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má zvažiť odstránenie náplaste (náplastí), pretože po odstránení náplaste (náplastí) sa prívod liečiva zastaví a plazmatická koncentrácia rotigotínu rýchlo klesá. Pacient má byť dôkladne sledovaný, vrátane srdcovej frekvencie, srdcového rytmu a tlaku krvi.

Liečba predávkovania môže vyžadovať celkové podporné opatrenia na zachovanie životných funkcií. Dialýza by pravdepodobne nebola prospešná, pretože rotigotín nie je možné eliminovať dialýzou.

Ak je potrebné rotigotín vysadiť, vysadenie má prebehnúť postupne, aby sa zabránilo vzniku neuroleptického malígneho syndrómu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, agonisty dopamínu; ATC kód: N04BC09

Rotigotín je agonista dopamínu, ktorý nie je odvodený od ergotamínu, na liečbu prejavov a symptómov Parkinsonovej choroby a syndrómu nepokojných nôh.

Mechanizmus účinku

Predpokladá sa, že rotigotín vyvoláva priaznivé účinky na Parkinsonovu chorobu aktiváciou receptorov D₃, D₂ a D₁ v *caudate-putamen* mozgu.

Presný mechanizmus účinku rotigotínu v liečbe RLS nie je známy. Predpokladá sa, že rotigotín môže vykazovať aktivitu predovšetkým prostredníctvom dopamínových receptorov.

Farmakodynamické účinky

Čo sa týka funkčnej aktivity na rôznych podtypoch receptorov a ich distribúcie v mozgu, rotigotín je agonista receptorov D₂ a D₃, ktorý pôsobí aj na receptory D₁, D₄ a D₅. V prípade iných receptorov ako dopamínerných preukázal rotigotín antagonizmus na alfa2B receptoroch a agonizmus na 5HT1A receptoroch, žiadnu aktivitu však nepreukázal na receptoroch 5HT2B.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie u syndrómu nepokojných nôh

Účinnosť rotigotínu bola hodnotená v 5-tich placebom kontrolovaných štúdiách s viac ako 1400 pacientmi so syndrómom nepokojných nôh (RLS). Účinnosť bola preukázaná v kontrolovaných štúdiách u pacientov liečených až do 29 týždňov. Účinok pretrvával počas 6- mesačného obdobia.

Zmeny oproti východiskovej hodnote boli hodnotené podľa International RLS Rating Scale (IRLS) a CGI-item 1 (závažnosť ochorenia), ktoré predstavovali primárne parametre účinnosti. Pre oba primárne ciele boli zistené štatisticky významné rozdiely oproti placebo v dávkach 1 mg/24 h, 2 mg/24 h a 3 mg/24 h. Po 6-tich mesiacoch udržiavacej liečby u pacientov so stredne závažným až závažným RLS došlo k zlepšeniu IRLS skóre z 30,7 na 20,7 u placebo a z 30,2 na 13,8 u rotigotínu. Upravená priemerná hodnota rozdielu bola -6,5 bodov (CI_{95%} -8,7; -4,4, p < 0,0001). Počty pacientov, ktorí odpovedali na liečbu podľa CGI-I (veľké zlepšenie, veľmi veľké zlepšenie) zodpovedali 43,0 % u placebo a 67,5 % u rotigotínu (rozdiel 24,5 % CI_{95%}: 14,2 %; 34,8 %, p < 0,0001). V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní boli 7 týždňov hodnotené polysomnografické parametre. Rotigotín významne znížil index periodického pohybu končatín (periodic limb movement index, PLMI) z 50,9 na 7,7 *verzus* 37,4 na 32,7 oproti placebo (p < 0,0001).

Augmentácia

V dvoch 6-mesačných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách bola pozorovaná klinicky relevantná augmentácia u 1,5 % pacientov liečených rotigotínom oproti 0,5 % pacientov liečených placebo. V dvoch otvorených nadväzujúcich štúdiách v nasledujúcich 12 mesiacoch bol výskyt relevantnej augmentácie 2,9 %. Žiadny z týchto pacientov neprerušil liečbu z dôvodu augmentácie. V 5-ročnej, otvorenej štúdii sa augmentácia vyskytla u 11,9 % pacientov liečených dávkami schválenými pre RLS (1 – 3 mg/24 h) a u 5,1 % bola považovaná za klinicky významnú. V tejto štúdii sa väčšina prípadov augmentácie vyskytla v prvom a druhom roku liečby. Navyše v tejto štúdii bola tiež použitá vyššia dávka 4 mg/24 h, ktorá nie je schválená pre RLS a viedla vo vyššej miere k augmentácii.

Klinické štúdie Parkinsonovej choroby

Účinnosť rotigotínu v liečbe prejavov a symptómov idiopatickej Parkinsonovej choroby bola vyhodnocovaná v multinárodnom programe vývoja liekov, ktorý pozostával zo štyroch kľúčových, paralelných, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií a v troch štúdiách skúmajúcich špecifické aspekty Parkinsonovej choroby.

Dve pivotné štúdie (SP512 časť I a SP513 časť I) skúmajúce účinnosť rotigotínu v liečbe prejavov a symptómov idiopatickej Parkinsonovej choroby boli vykonané u pacientov, ktorí neboli súčasne liečení agonistami dopamínu a ešte neboli liečení L-dopou alebo predchádzajúca liečba L-dopou trvala ≤ 6 mesiacov. Hlavným výsledným hodnotením bolo skóre pre komponent aktivity denného života (časť II) (ADL, *Activities of Daily Living*) a komponent motorického vyšetrenia (časť III) jednotnej škály pre hodnotenie Parkinsonovej choroby (UPDRS, *United Parkinson's Disease Rating Scale*). Účinnosť sa zisťovala na základe odozvy pacienta na liečbu, pričom sa merala ako zlepšenie odozvy pacienta a absolútneho počtu bodov v rámci skóre ADL v kombinácii s motorickým vyšetrením (UPDRS časť II+III).

V dvojito zaslepenej štúdii SP512 časť I dostávalo 177 pacientov rotigotín a 96 pacientov placebo. U pacientov bola titrovaná optimálna dávka rotigotínu alebo placebo týždenným zvyšovaním o 2 mg/24 h od počiatočnej dávky 2 mg/24 h po maximálnu dávku 6 mg/24 h. U pacientov v každej liečebnej skupine bola optimálna dávka udržiavaná po dobu 6 mesiacov. Na konci udržiavacej liečby bola u 91 % pacientov v rotigotínovej vetve, optimálna dávka zhodná s maximálnou povolenou dávkou, t. j. 6 mg/24 h. Zlepšenie o 20 % bolo pozorované u 48 % pacientov, ktorým sa podával rotigotín a u 19 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo (rozdiel 29 %, CI_{95%} 18 %; 39 %, p < 0,0001). V prípade rotigotínu bolo priemerné zlepšenie vyjadrené v skóre UPDRS (časť II+III) -3,98 bodov (počiatočná hodnota 29,9 bodov), zatiaľ čo u pacientov vo vetve s placebo, bolo pozorované zhoršenie o 1,31 bodov (počiatočná hodnota 30,0 bodov). Rozdiel bol 5,28 bodov a bol štatisticky významný (p < 0,0001).

V dvojito zaslepenej štúdii SP513 časť I dostávalo 213 pacientov rotigotín, 227 pacientov ropinirol a 117 pacientov placebo. U pacientov bola titrovaná optimálna dávka rotigotínu týždenným zvyšovaním o 2 mg/24 h od počiatočnej dávky 2 mg/24 h po maximálnu dávku 8 mg/24 h počas 4 týždňov. V skupine, v ktorej sa podával ropinirol, bola u pacientov titrovaná optimálna dávka až do

maximálnej hodnoty 24 mg/deň počas 13 týždňov. U pacientov v každej liečebnej skupine bola dávka udržiavaná po dobu 6 mesiacov.

Na konci udržiavacej liečby bola u 92 % pacientov v rotigotínovej vetve optimálna dávka zhodná s maximálnou povolenou dávkou, t. j. 8 mg/24 h. Zlepšenie o 20 % bolo pozorované u 52 % pacientov, ktorým sa podával rotigotín, u 68 % pacientov, ktorým sa podával ropinirol, a u 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. (Rozdiel medzi rotigotínom a placebom bol 21,7 %, CI_{95%} 11,1 %; 32,4 %, rozdiel medzi ropinirolom a placebom bol 38,4 %, CI_{95%} 28,1 %; 48,6 %, rozdiel medzi ropinirolom a rotigotínom bol 16,6 %, CI_{95%} 7,6 %; 25,7 %). V rotigotínovej vetve sa dosiahlo priemerné zlepšenie skóre UPDRS (časti II+III) 6,83 bodov (počiatočná hodnota 33,2 bodov), v ropinirolovej vetve 10,78 bodov (počiatočná hodnota 32,2 bodov) a vo vetve s placebom 2,33 bodov (počiatočná hodnota 31,3 bodov). Všetky rozdiely medzi aktívnymi liečbami a placebom boli štatisticky významné. Táto štúdia nepreukázala noninferioritu rotigotínu voči ropinirolu.

V následnej nezaslepanej štúdii (SP824), multicentrickej, medzinárodnej štúdii sa skúmala znášateľnosť náhle zmeny z liečby ropinirolom, pramipexolom alebo kabergolínom na transdermálnu náplasť rotigotínu a jeho účinok na symptómy u osôb s idiopatickou Parkinsonovou chorobou. 116 pacientov prešlo z predchádzajúcej perorálnej liečby na liečbu až 8 mg/24 h rotigotínu, medzi nimi bolo 47 pacientov, ktorí boli liečení až 9 mg/deň ropinirolu, 47 pacientov, ktorí boli liečení až 2 mg/deň pramipexolu a 22 pacientov, ktorí boli liečení až 3 mg/deň kabergolínu. Prechod na rotigotín bolo uskutočniteľný s nevyhnutnou malou úpravou dávky (medián 2 mg/24 h) len u 2 pacientov, ktorí prešli z liečby ropinirolom, u 5 pacientov, ktorí prešli z liečby pramipexolom a u 4 pacientov, ktorí prešli z liečby kabergolínom. Pozorovali sa zlepšenia skóre UPDRS časti I – IV. Bezpečnostný profil bol porovnateľný s profilom v predchádzajúcich štúdiách.

V randomizovanej, nezaslepanej štúdii (SP825) u pacientov s včasných štádiom Parkinsonovej choroby bolo 25 pacientov randomizovaných na liečbu rotigotínom a 26 na ropinirol. V oboch liečebných skupinách bola dávka titrovaná na optimálnu alebo maximálnu dávku 8 mg/24 h alebo 9 mg/24 h, v uvedenom poradí. Obidve liečby preukázali zlepšenia skorej rannej motorickej funkcie a spánku. Motorické symptómy (UPDRS časť III) sa zlepšili o $6,3 \pm 1,3$ bodov u pacientov liečených rotigotínom a o $5,9 \pm 1,3$ bodov v skupine s ropinirolom po 4 týždňoch udržiavacej liečby. Spánok (PDSS) sa zlepšil o $4,1 \pm 13,8$ bodov u pacientov liečených rotigotínom a o $2,5 \pm 13,5$ bodov u pacientov liečených ropinirolom. Bezpečnostný profil bol porovnateľný s výnimkou reakcií v mieste aplikácie.

V štúdiách SP824 a SP825 uskutočnených od úvodného komparatívneho klinického skúšania sa preukázalo, že rotigotín a ropinirol v ekvivalentných dávkach majú porovnateľnú účinnosť.

Dve ďalšie pivotné štúdie (SP650DB a SP515) boli vykonané u pacientov súčasne liečených L-dopou. Hlavným zisteným výsledkom bolo skrátenie trvania tzv. stavu „off“ (v hodinách). Účinnosť sa zisťovala na základe odozvy pacienta na liečbu, pričom sa merala ako zlepšenie stavu pacienta a absolútne zlepšenie v stave „off“.

V dvojito zaslepanej štúdii SP650DB dostávalo 113 pacientov rotigotín až po maximálnu dávku 8 mg/24 h, 109 pacientov dostávalo rotigotín až po maximálnu dávku 12 mg/24 h a 119 pacientov dostávalo placebo. U pacientov bola titrovaná optimálna dávka rotigotínu alebo placebo týždenným zvyšovaním o 2 mg/24 h od počiatočnej dávky 4 mg/24 h. U pacientov v každej liečebnej skupine bola optimálna dávka udržiavaná po dobu 6 mesiacov. Na konci udržiavacej liečby sa pozorovalo zlepšenie o minimálne 30 % u 57 % a u 55 % pacientov dostávajúcich rotigotín 8 mg/24 h a 12 mg/24 h v uvedenom poradí a u 34 % pacientov dostávajúcich placebo (rozdiely 22 % a 21 % v uvedenom poradí CI_{95%} 10 %; 35 % a 8 %; 33 % v uvedenom poradí, $p < 0,001$ pre obe skupiny liečené rotigotínom). V prípade rotigotínu sa trvanie stavu „off“ skrátilo o priemerne 2,7 a 2,1 hodiny v uvedenom poradí, zatiaľ čo u skupiny dostávajúcej placebo, sa pozorovalo skrátenie o 0,9 hodiny. Rozdiely boli štatisticky významné ($p < 0,001$ a $p = 0,003$ v uvedenom poradí).

V dvojito zaslepanej štúdii SP515 dostávalo 201 pacientov rotigotín, 200 pacientov pramipexol a 100 pacientov placebo. U pacientov bola titrovaná optimálna dávka rotigotínu týždenným zvyšovaním o 2 mg/24 h od počiatočnej dávky 4 mg/24 h po maximálnu dávku 16 mg/24 h. V skupine

dostávajúcej pramipexol sa pacientom podávala dávka 0,375 mg počas prvého týždňa, 0,75 mg počas druhého týždňa a bola u nich titrovaná optimálna dávka ďalším týždenným zvyšovaním o 0,75 mg až po maximálnu dávku 4,5 mg/deň. U pacientov v každej liečebnej skupine bola optimálna dávka udržiavaná po dobu 4 mesiacov.

Na konci udržiavacej liečby sa pozorovalo zlepšenie o minimálne 30 % u 60 % pacientov dostávajúcich rotigotín, 67 % pacientov dostávajúcich pramipexol a u 35 % pacientov dostávajúcich placebo (rozdiel medzi rotigotínom a placebom bol 25 %, $CI_{95\%}$ 13 %; 36 %, rozdiel medzi pramipexolom a placebom bol 32 %, $CI_{95\%}$ 21 %; 43 %, rozdiel medzi pramipexolom a rotigotínom bol 7 %, $CI_{95\%}$ -2 %; 17 %). V skupine dostávajúcej rotigotín sa trvanie stavu „off“ skrátilo o priemerne 2,5 hodiny, v skupine s pramipexolom to bolo 2,8 hodiny a v skupine s placebom 0,9 hodiny. Všetky rozdiely medzi aktívnymi liečbami a placebom boli štatisticky významné.

Ďalšia medzinárodná dvojito zaslepená štúdia (SP889) sa uskutočnila u 287 pacientov vo včasných alebo pokročilých štádiách Parkinsonovej choroby s nedostatočnou kontrolou skorých ranných motorických symptómov. 81,5 % týchto pacientov dostávalo súbežnú liečbu levodopou. 190 pacientov dostávalo rotigotín a 97 placebo. Pacienti boli titrovaní na optimálnu dávku rotigotínu alebo placebo v týždňových prírastkoch o 2 mg/24h s počiatočnou dávkou 2 mg/24 h až po maximálnu dávku 16 mg/24 h po dobu 8 týždňov, po ktorom nasledovalo udržiavacie obdobie 4 týždňov. Skoré ranné motorické funkcie, hodnotené podľa časti III UPDRS a poruchy nočného spánku, hodnotené podľa upravenej škály spánku pri Parkinsonovej chorobe (Parkinson's Disease Sleep Scale - PDSS-2), boli ko-primárnymi výslednými meraniami. Na konci udržiavacieho obdobia sa priemerné skóre podľa časti III UPDRS zlepšilo o 7,0 bodov u pacientov liečených rotigotínom (východisková hodnota 29,6) a o 3,9 bodov v placebovej skupine (východisková hodnota 32,0). Zlepšenia v priemernom celkovom skóre PDSS-2 boli 5,9 (rotigotín, východisková hodnota 19,3) a 1,9 bodov (placebo, východisková hodnota 20,5). Liečebné rozdiely v koprímárnych premenných boli štatisticky významné ($p=0,0002$ a $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Rotigotín sa po aplikácii plynule uvoľňuje z transdermálnej náplasti a je absorbovaný cez pokožku. Ustálené koncentrácie sa dosiahnu za jeden až dva dni po aplikácii náplasti a udržiavajú sa na stabilnej úrovni aplikáciou náplasti jedenkrát denne, pričom táto sa nosí po dobu 24 hodín. Koncentrácie rotigotínu v plazme sa zvyšujú v závislosti od dávky v rozsahu dávok od 1 mg/24 h po 24 mg/24 h.

Za 24 hodín sa uvoľní do pokožky približne 45 % liečiva v náplasti. Absolútna biologická dostupnosť po transdermálnej aplikácii je približne 37 %.

Striedanie miesta aplikácie náplasti môže spôsobiť rozdiely medzi jednotlivými dennými hladinami v plazme. Rozdiely v biologickej dostupnosti rotigotínu siahali od 2 % (nadlaktie v porovnaní s bokom) po 46 % (rameno v porovnaní so stehnom). Neexistuje žiaden náznak relevantného vplyvu na klinické výsledky.

Distribúcia

Približne 92 % rotigotínu sa viaže *in vitro* na plazmatické proteíny. Zdanlivý distribučný objem u ľudí je približne 84 l/kg.

Biotransformácia

Rotigotín je z veľkej časti metabolizovaný. Rotigotín je metabolizovaný N-dealkyláciou ako aj priamou a sekundárnou konjugáciou. Výsledky vykonávané *in vitro* naznačujú, že rôzne izoformy CYP dokážu katalyzovať N-dealkyláciu rotigotínu. Hlavnými metabolitmi sú sulfáty a glukuronidové konjugáty pôvodnej látky ako aj metabolity N-dealkylácie, ktoré sú biologicky neaktívne. Informácie o metabolitoch sú neúplné.

Eliminácia

Približne 71 % dávky rotigotínu sa vylučuje močom a menšia časť približne 23 % sa vylučuje stolicou. Klírens rotigotínu po transdermálnom podaní je približne 10 l/minútu a jeho celkový polčas eliminácie je 5 až 7 hodín. Farmakokinetický profil preukazuje bifázickú elimináciu s počiatočným polčasom približne 2 až 3 hodiny.

Keďže náplast sa aplikuje transdermálne, neočakáva sa žiadny vplyv jedál alebo ochorení gastrointestinálneho traktu.

Osobitné skupiny pacientov

Keďže liečba Neuprom začína nízkou dávkou a táto sa postupne titruje podľa klinickej znášateľnosti, aby sa získal optimálny terapeutický účinok, úprava dávky na základe pohlavia, hmotnosti alebo veku nie je potrebná.

Porucha funkcie pečene a obličiek

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene alebo miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek neboli pozorované žiadne relevantné zvýšenia hladiny rotigotínu v plazme. Neupro nebolo skúmané u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

V prípade poruchy funkcie obličiek sa zvyšujú hladiny konjugátov rotigotínu a metabolitov N-dealkylácie rotigotínu v plazme. Vplyv týchto metabolitov na klinické účinky je však nepravdepodobný.

Pediatrická populácia

Obmedzené farmakokinetické údaje získané u dospievajúcich pacientov s RLS (13-17 rokov, n = 24) po liečbe viacnásobnými dávkami v rozsahu 0,5 mg až 3 mg / 24 h ukázali, že systémová expozícia rotigotínu bola podobná expozícii u dospelých. Údaje o účinnosti/bezpečnosti nie sú dostatočné na stanovenie pomeru medzi expozíciou a odpoveďou (pozri tiež informácie o použití v pediatrickej populácii v časti 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách zameraných na opakované dávky a dlhodobú toxicitu boli hlavné účinky spájané s farmakodynamickými účinkami súvisiacimi s agonistom dopamínu a následným znížením vylučovania prolaktínu.

Po jednorazovej dávke rotigotínu bolo u pigmentovaných potkanov a opíc evidentné viazanie sa rotigotínu na tkanivo obsahujúce melanín (t. j. oči), ktoré však počas 14-dňového pozorovacieho intervalu vymizlo.

V trojmesačnej štúdií bola u bielych potkanov pozorovaná pomocou transmisnej elektrónovej mikroskopie degenerácia sietnice pri dávke ekvivalentnej 2,8-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí (prepočítanej na mg/m²). Účinky boli výraznejšie u samíc potkanov. Dodatočné štúdie na ďalšie vyhodnotenie špecifickej patológie neboli vykonané. Degenerácia sietnice sa nepozorovala počas rutinného histopatologického vyhodnocovania očí skúmaných druhov zvierat v žiadnej z toxikologických štúdií. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

V štúdií karcinogenicity sa u samcov potkanov rozvinuli nádory a hyperplázia Leydigových buniek. Zhubné nádory boli pozorované najmä v maternici samíc, ktorým sa podávali stredné až vysoké dávky. Tieto zmeny sú dobre známymi účinkami agonistov dopamínu u potkanov po celoživotnej liečbe a boli zhodnotené ako nerelevantné pre ľudí.

Účinky rotigotínu na reprodukciu sa skúmali u potkanov, králikov a myší. Na žiadny z uvedených troch druhov nemal rotigotín teratogénne účinky, ale u potkanov a myší vykazoval embryotoxické účinky pri dávkach toxických pre matky. Rotigotín neovplyvnil plodnosť samcov u potkanov, avšak jednoznačne znížil plodnosť samíc potkanov a myší z dôvodu účinkov na hladiny prolaktínu, ktoré sú u hlodavcov obzvlášť významné.

Rotigotín nevyvolal génové mutácie v Amesovom teste, preukázal však účinky v *in vitro* teste lymfómu u myši s metabolickou aktiváciou a slabšie účinky bez metabolickej aktivácie. Mutagénny účinok je možné pripísať klastogénnemu účinku rotigotínu. Tento účinok nebol potvrdený *in vivo* v mikronukleovom teste u myši a v teste na neplánovanú syntézu DNA (UDS, *Unsheduled DNA Synthesis*) u potkanov. Keďže prebiehal viac-menej súbežne so zníženým relatívnym celkovým rastom buniek, môže súvisieť s cytotoxickým účinkom látky. Významnosť tohto jedného pozitívneho testu mutagenicity *in vitro* preto nie je známa.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Krycia vrstva

Polyesterový film s vrstvou silikónu a hliníka, farebný povlak pigmentovej vrstvy (oxid titaničitý (E171), žltý pigment 13, červený pigment 166, žltý pigment 12) a potlač (červený pigment 146, žltý pigment 180, čierny pigment 7).

Samolepiaca matricová vrstva

Poly(dimetylsiloxán, trimetylsilylsilikát)-kopolymerizát, povidón K90, disiričitan sodný (E223), askorbylpalmitát (E304) a DL- α -tokoferol (E307).

Snímateľná fólia

Priesvitný polyesterový film s fluoropolymérovým povlakom.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Rozlepovacie vrečko v škatuľke: Jednu stranu tvorí kopolymér etylénu (najvnútornejšia vrstva), hliníková fólia, polyetylénový film s nízkou hustotou a papier; druhú stranu tvorí polyetylén (najvnútornejšia vrstva), hliník, kopolymér etylénu a papier.

Škatuľka obsahuje 7, 14, 28, 30 alebo 84 (viacnásobné balenie obsahujúce 3 balenia po 28) transdermálnych náplastí, ktoré sú jednotlivito zatavené vo vreckách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Náplast' po použití ešte stále obsahuje liečivo. Po odstránení sa má použitá náplast' preložiť napoly lepiacou stranou smerom dovnútra tak, aby matricová vrstva nezostala odkrytá, umiestniť do pôvodného vrečka a odložiť. Všetky použité aj nepoužité náplasti majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami alebo vrátené do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. február 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. január 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

27. 01. 2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Neupro 4 mg/24 h transdermálna náplast'
Neupro 6 mg/24 h transdermálna náplast'
Neupro 8 mg/24 h transdermálna náplast'

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Neupro 4 mg/24 h transdermálna náplast'

Každá náplast' uvoľní 4 mg rotigotínu za 24 hodín. Každá náplast' s povrchom 20 cm² obsahuje 9,0 mg rotigotínu.

Neupro 6 mg/24 h transdermálna náplast'

Každá náplast' uvoľní 6 mg rotigotínu za 24 hodín. Každá náplast' s povrchom 30 cm² obsahuje 13,5 mg rotigotínu.

Neupro 8 mg/24 h transdermálna náplast'

Každá náplast' uvoľní 8 mg rotigotínu za 24 hodín. Každá náplast' s povrchom 40 cm² obsahuje 18,0 mg rotigotínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Transdermálna náplast'.

Tenká štvorcová náplast' matricového typu so zaoblenými rohmi, skladajúca sa z troch vrstiev.

Neupro 4 mg/24 h transdermálna náplast'

Vonkajšia strana krycej vrstvy je béžová s potlačou „Neupro 4 mg/24 h“.

Neupro 6 mg/24 h transdermálna náplast'

Vonkajšia strana krycej vrstvy je béžová s potlačou „Neupro 6 mg/24 h“.

Neupro 8 mg/24 h transdermálna náplast'

Vonkajšia strana krycej vrstvy je béžová s potlačou „Neupro 8 mg/24 h“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Neupro sa indikuje na liečbu prejavov a symptómov idiopatickej Parkinsonovej choroby v počiatočnom štádiu v monoterapii (t. j. bez L-dopy) alebo v kombinácii s L-dopou, čiže počas trvania ochorenia až do neskorých štádií, keď účinok L-dopy zoslabne alebo sa stane premenlivým a dochádza k fluktuáciám terapeutického účinku (fluktuácie ku koncu dávkovacieho intervalu alebo „on-off“ fluktuácie zo stavu dobrej hybnosti tzv. „on“ do stavu zlej hybnosti tzv. „off“).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávky predstavujú nominálne dávky.

Dávkovanie u pacientov v počiatočnom štádiu Parkinsonovej choroby:

Jednorazová denná dávka má začať na 2 mg/24 h a následne byť zvyšovaná v týždňových intervaloch o 2 mg/24 h až po dosiahnutie účinnej dávky, ktorá je maximálne 8 mg/24 h.

Dávka 4 mg/24 h môže byť v prípade niektorých pacientov účinnou dávkou. U väčšiny pacientov je účinná dávka dosiahnutá v priebehu 3 alebo 4 týždňov pri dávkach 6 mg/24 h alebo 8 mg/24 h, v uvedenom poradí.

Maximálna dávka je 8 mg/24 h.

Dávkovanie u pacientov v pokročilom štádiu Parkinsonovej choroby s fluktuáciami:

Jednorazová denná dávka má začať na 4 mg/24 h a následne byť zvyšovaná v týždňových intervaloch o 2 mg/24 h až po dosiahnutie účinnej dávky, ktorá je maximálne 16 mg/24 h.

Dávky 4 mg/24 h alebo 6 mg/24 h môžu byť v prípade niektorých pacientov účinnými dávkami. U väčšiny pacientov je účinná dávka dosiahnutá v priebehu 3 až 7 týždňov pri dávkach 8 mg/24 h až po maximálnu dávku 16 mg/24 h.

Pre dávky vyššie ako 8 mg/24 h je možné použiť na dosiahnutie konečnej dávky viacero náplastí, napríklad dávka 10 mg/24 h sa môže dosiahnuť kombináciou náplastí 6 mg/24 h a 4 mg/24 h.

Neupro sa aplikuje raz denne. Náplast' sa má aplikovať každý deň približne v rovnakom čase. Náplast' sa ponecháva na koži 24 hodín, a potom sa vymieňa za novú náplast' aplikovanú na inom mieste.

Ak si pacient zabudne náplast' aplikovať v obvyklom čase počas dňa alebo ak sa náplast' odlepí, na zvyšok dňa sa má aplikovať nová náplast'.

Ukončenie liečby

Liečba Neuprom má byť ukončená postupne. Denná dávka sa má znižovať o 2 mg/24 h znižovaním dávky podľa možnosti každý druhý deň až do úplného vysadenia Neupra (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s mierne až stredne závažnými poruchami funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov so závažnými poruchami funkcie pečene, u ktorých môže dôjsť k zníženiu klírensu rotigotínu. Rotigotín nebol skúmaný u tejto skupiny pacientov. V prípade zhoršovania poruchy funkcie pečene môže byť potrebná redukcia dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek, vrátane dialyzovaných pacientov, nie je potrebná úprava dávky. Neočakávaný nárast hladiny rotigotínu sa môže objaviť tiež v prípade akútneho zhoršenia funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie Neupra v pediatrickej populácii pri Parkinsonovej chorobe.

Spôsob podávania

Neupro je určené na transdermálne použitie.

Náplast' sa má aplikovať na čistú, suchú, neporušenú zdravú pokožku v oblasti brucha, stehna, bedier, bokov trupu, ramien alebo nadlaktia. Náplast' sa nemá aplikovať na rovnaké miesto skôr než po 14 dňoch. Neupro sa nesmie aplikovať na červenú, podráždenú alebo poškodenú pokožku (pozri časť 4.4).

Použitie a zaobchádzanie

Každá náplasť je zabalená vo vrecku a aplikuje sa ihneď po otvorení vrecka. Odstráni sa jedna polovica snímateľnej fólie a lepiaca strana sa aplikuje pevným pritlačením na pokožku. Potom sa náplasť prehne dozadu a odstráni sa druhá časť prilepenej fólie. Nedotýkajte sa lepiacej strany náplasti. Dlaňou sa náplasť pevne zatlačí približne počas 30 sekúnd, aby sa dobre prilepila.

Náplasť sa nesmie strihať na kusy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Zobrazovanie magnetickou rezonanciou alebo kardioverzia (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak je odozva pacienta s Parkinsonovou chorobou na liečbu rotigotínom nedostatočná, môžu sa prestupom na liečbu iným agonistom dopamínu dosiahnuť dodatočné pozitívne účinky (pozri časť 5.1).

Zobrazovanie magnetickou rezonanciou a kardioverzia

Krycia vrstva náplasti Neupro obsahuje hliník. Ak bude pacient podstupovať vyšetrenie zobrazovaním magnetickou rezonanciou (MR) alebo kardioverziu, musí sa Neupro odstrániť, aby sa zabránilo popáleninám pokožky.

Ortostatická hypotenzia

Je známe, že agonisty dopamínu zhoršujú systémovú reguláciu tlaku krvi, v dôsledku čoho vzniká posturálna/ortostatická hypotenzia. Tieto prípady sa pozorovali aj počas liečby rotigotínom, ich výskyt bol však podobný ako výskyt pozorovaný u pacientov liečených placebom. Z dôvodu všeobecného rizika ortostatickej hypotenzie spojenej s dopamínergickou liečbou sa odporúča sledovať krvný tlak, a to najmä na začiatku liečby.

Synkopa

V klinických štúdiách s rotigotínom sa pozorovala synkopa s podobnou frekvenciou výskytu, ako bola pozorovaná u pacientov liečených placebom. Keďže pacienti s klinicky relevantným kardiovaskulárnym ochorením boli z týchto štúdií vylúčení, je potrebné sa pacientov so závažným kardiovaskulárnym ochorením opýtať na príznaky synkopy a presynkopy.

Náhle zaspanie a ospalosť

Rotigotín bol spájaný s ospalosťou a prípadmi náhleho zaspania. Hlásené boli prípady náhleho zaspania počas denných aktivít, v niektorých prípadoch bez spozorovania akýchkoľvek varovných prejavov. Lekári predpisujúci Neupro majú u pacientov nepretržite prehodnocovať príznaky driemot alebo ospalosti, pretože samotní pacienti si ich nemusia uvedomiť, až kým sa ich na to priamo neopýtajú. Starostlivo sa má zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Poruchy kontroly impulzov a iné súvisiace poruchy

Pacientov je treba pravidelne monitorovať pre vývoj porúch kontroly impulzov a iných súvisiacich porúch vrátane syndrómu dopamínovej dysregulácie. Pacienti a opatrovatelia si majú byť vedomí, že u pacientov liečených agonistami receptorov dopamínu vrátane rotigotínu sa môžu vyskytnúť behaviorálne príznaky porúch kontroly impulzov ako patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne utrácanie alebo nakupovanie, záchvatovité prejedanie a kompulzívne prejedanie. U niektorých pacientov bol syndróm dopamínovej dysregulácie pozorovaný

pri liečbe rotigotínom. Ak sa tieto symptómy objavia, je potrebné zvážiť zníženie dávky/postupné vysadenie.

Neuroleptický malígny syndróm

Pri náhlom ukončení dopamínergickej liečby boli hlásené symptómy naznačujúce prítomnosť neuroleptického malígneho syndrómu. Preto sa odporúča liečbu obmedzovať postupne (pozri časť 4.2).

Syndróm náhleho vysadenia dopamínového agonistu

Pri náhlom ukončení dopamínergickej liečby boli hlásené symptómy naznačujúce prítomnosť syndrómu náhleho vysadenia dopamínového agonistu (napríklad bolesť, únava, depresia, potenie a úzkosť). Preto sa odporúča liečbu obmedzovať postupne (pozri časť 4.2).

Abnormálne myslenie a správanie

Zaznamenalo sa abnormálne myslenie a správanie a môže pozostávať z rôznych prejavov vrátane paranoidných myšlienok, preludov, halucinácií, zmätenosti, správania podobného psychotickému, dezorientácie, agresívneho správania, agitácie a delíria.

Fibrotické komplikácie

U niektorých pacientov liečených dopamínergickými látkami odvodenými od námeľu boli hlásené prípady retroperitoneálnej fibrózy, pľúcnych infiltrátov, pleurálnych výpotkov, pleurálneho zhrubnutia, perikarditídy a srdcovej valvulopatie. Aj keď tieto komplikácie môžu po prerušení liečby ustúpiť, nemusia vždy ustúpiť úplne.

Aj keď sa predpokladá, že tieto nežiaduce reakcie súvisia s ergotamínovou štruktúrou týchto látok, nie je známe, či ich môžu spôsobovať aj agonisty dopamínu, ktoré nie sú odvodené od námeľu.

Neuroleptiká

Neuroleptiká podávané ako antiemetiká sa nemajú podávať pacientom užívajúcim agonistov dopamínu (pozri aj časť 4.5).

Oftalmologické sledovanie

Oftalmologické sledovanie sa odporúča v pravidelných intervaloch alebo v prípade porúch videnia.

Vystavenie zdroju tepla

Miesto s náplastou nemá byť vystavované vonkajším zdrojom tepla (nadmerné slnečné žiarenie, ohrievacie podušky a iné zdroje tepla, napríklad sauna, horúci kúpeľ).

Reakcie v mieste aplikácie

V mieste aplikácie sa môžu vyskytnúť kožné reakcie, zvyčajne s miernou alebo stredne závažnou intenzitou. Miesto aplikácie sa odporúča denne striedať (napríklad z pravej strany na ľavú stranu a z hornej časti tela na dolnú časť tela). Rovnaké miesto sa nemá použiť znova skôr než po 14 dňoch. V prípade niekoľkodňového alebo trvalého výskytu reakcií v mieste aplikácie, pri zvýšení závažnosti alebo pri rozšírení kožnej reakcie mimo miesto aplikácie, sa má zhodnotiť pomer rizík a výhod pre daného pacienta.

V prípade výskytu vyrážok alebo podráždenia pokožky transdermálnym systémom sa má zabrániť pôsobeniu priameho slnečného žiarenia na dané miesto, kým sa pokožka nezahojí, pretože expozícia môže spôsobiť zmeny sfarbenia pokožky.

V prípade spozorovania celkovej reakcie pokožky (napríklad alergické vyrážky, vrátane erytematóznych, škvrnitých a papulárnych vyrážok alebo svrbenia) spojenej s používaním Neupra, musí sa Neupro prestať používať.

Periférny edém

V klinických štúdiách bol počas 6 mesiacov špecifický výskyt periférneho edému okolo 4 % a zostal nezmenený počas ďalšieho pozorovania až do 36 mesiacov.

Dopamínergické nežiaduce reakcie

Výskyt niektorých dopamínergických nežiaducich reakcií, ako sú napríklad halucinácie, dyskinéza a periférny edém, je vo všeobecnosti vyšší pri podávaní v kombinácii s L-dopou u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Treba to zväžiť pri predpisovaní rotigotínu.

Dystonické reakcie

Príležitostne boli u pacientov s Parkinsonovou chorobou po začatí používania alebo postupnom zvyšovaní dávky rotigotínu hlásené dystonické reakcie vrátane dystónie, abnormálneho držania tela, tortikolisu a pleurotonusu (Pisa syndróm). Hoci dystonické reakcie môžu byť príznakom Parkinsonovej choroby, u niektorých z týchto pacientov sa príznaky po znížení dávky alebo vysadení rotigotínu zlepšili. Ak sa vyskytne dystonická reakcia, je potrebné prehodnotiť režim dopamínergickej liečby a zväžiť úpravu dávky rotigotínu.

Citlivosť na siričitan

Neupro obsahuje disiričitan sodný, siričitan, ktorý môže vyvolať reakcie alergického typu vrátane anafylaktických symptómov a život ohrozujúcich alebo menej závažných astmatických epizód u niektorých citlivých osôb.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže rotigotín je agonista dopamínu, predpokladá sa, že antagonisty dopamínu, ako napríklad neuroleptiká (napríklad fenotiazíny, butyrofenóny, tioxantény) alebo metoklopramid, môžu oslabovať účinnosť Neupra, a preto sa nemajú podávať súbežne s Neuprom. Z dôvodu možných aditívnych účinkov sa má postupovať opatrne, ak pacienti užívajú sedatívne lieky alebo iné lieky utlmujúce činnosť CNS (centrálneho nervového systému) (napríklad benzodiazepíny, antipsychotiká, antidepresíva) alebo alkohol v kombinácii s rotigotínom.

Súbežné podávanie L-dopy a karbidopy s rotigotínom nemalo žiadny účinok na farmakokinetiku rotigotínu a rotigotín nemal žiadny účinok na farmakokinetiku L-dopy a karbidopy.

Súbežné podávanie domperidonu s rotigotínom nemalo žiadny účinok na farmakokinetiku rotigotínu.

Súbežné podávanie omeprazolu (inhibítora CYP2C19) v dávkach 40 mg/deň nemalo žiadny účinok na farmakokinetiku a metabolizmus rotigotínu u zdravých dobrovoľníkov.

Neupro môže zosilniť dopamínergické nežiaduce reakcie L-dopy a môže spôsobiť a/alebo zhoršiť už existujúcu dyskinézu, podobne ako v prípade ostatných agonistov dopamínu.

Súbežné podávanie rotigotínu (3 mg/24 h) neovplyvňovalo farmakodynamiku a farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (0,03 mg etinylestradiol, 0,15 mg levonorgestrel). Interakcie s inými formami hormonálnej antikoncepcie neboli skúmané.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku, antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu na prevenciu gravidity počas liečby rotigotínom.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití rotigotínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky u potkanov a králikov, avšak u potkanov a myší bola pozorovaná embryotoxicita pri dávkach toxických pre matky (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Rotigotín sa nemá používať počas gravidity.

Laktácia

Keďže rotigotín znižuje vylučovanie prolaktínu u ľudí, očakáva sa inhibícia tvorby mlieka. Štúdie vykonávané na potkanoch ukázali, že rotigotín a/alebo jeho metabolit(y) sú vylučované do materského mlieka. Z dôvodu chýbajúcich údajov o účinkoch na ľudský organizmus sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

Pre informácie o štúdiách fertility, prosím, pozri časť 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rotigotín môže mať značný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti liečení rotigotínom, ktorí trpia ospalosťou a/alebo prípadmi náhleho zaspania, musia byť informovaní o zákaze riadenia vozidiel alebo vykonávania aktivít (napríklad obsluhovanie strojov), pri ktorých môže zhoršené vnímanie ohroziť ich samotných alebo ostatných a spôsobiť vážne zranenia alebo smrť. To platí, až kým tieto opakujúce sa prípady náhleho zaspania a ospalosť neustúpia (pozri aj časti 4.4 a 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Podľa analýzy skupinových, placebo kontrolovaných klinických štúdií, zahŕňajúcich celkovo 1 307 pacientov liečených Neuprom a 607 pacientov liečených placebo, 72,5 % pacientov liečených Neuprom a 58,0 % pacientov liečených placebo hlásilo aspoň jednu nežiaducu reakciu.

Na začiatku liečby sa môžu vyskytovať dopamínergické nežiaduce reakcie ako nevoľnosť a vracanie. Tieto sú zvyčajne mierne alebo stredne závažné a dočasné, a to aj v prípade pokračovania v liečbe.

Medzi nežiaduce liekové reakcie hlásené u viac ako 10 % pacientov liečených transdermálnymi náplastami Neupro patria nevoľnosť, vracanie, reakcie v mieste aplikácie, ospalosť, závrat a bolesť hlavy.

V štúdiách, pri ktorých sa miesto aplikácie striedalo podľa pokynov v SmPC (Súhrn charakteristických vlastností lieku, *Summary of Product Characteristics*) a písomnej informácii pre používateľa, sa u 35,7 % z 830 pacientov používajúcich transdermálne náplasti Neupro vyskytovali reakcie v mieste aplikácie. Väčšina reakcií v mieste aplikácie bola mierna alebo stredne závažná, obmedzená na miesto aplikácie a v ich dôsledku bola liečba Neuprom ukončená iba u 4,3 % všetkých pacientov používajúcich Neupro.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce liekové reakcie zo združených štúdií uvedených vyššie u pacientov s Parkinsonovou chorobou a z hlásení po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie vymenované pod názvami jednotlivých frekvencií (počet pacientov,

u ktorých sa predpokladá výskyt reakcie) použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita, ktorá môže zahŕňať angioedém, edém jazyka a edém pier		
Psychické poruchy		poruchy vnímania ^a (vrátane halucinácie, zrakovej halucinácie, sluchovej halucinácie, vidiny), nespavosť, porucha spánku, nočné mory, neobvyklé sny, poruchy kontroly impulzov ^{a,d} (vrátane patologického hrania hazardných hier, stereotypného/ nutkavého správania, záchvatovitého prejedania/ poruchy príjmu potravy ^b , kompulzívneho nakupovania ^c)	náhle zaspávanie/ náhly nástup spánku, paranoja, poruchy sexuálnej túžby ^a (vrátane hypersexuality, zvýšeného libida), stav zmätenosti, dezorientácia ^d , agitácia ^d	psychotická porucha, obsedantno-kompulzívna porucha, agresívne správanie/ agresivita ^b , prelud ^d , delírium ^d	syndróm dopamínovej dysregulácie ^c
Poruchy nervového systému	ospalosť, závrat, bolesť hlavy	poruchy vedomia NEC ^a (vrátane synkopy, vazovagálnej synkopy, straty vedomia), dyskinéza, posturálny závrat, letargia		kŕč	syndróm poklesnutej hlavy ^c

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy oka			rozmazané videnie, poruchy videnia, fotopsia		
Poruchy ucha a labirintu		vertigo			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie	atriálna fibrilácia	supraventrikulárna tachykardia	
Poruchy ciev		ortostatická hypotenzia, hypertenzia	hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		štikúťanie			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť, vracanie	zápcha, sucho v ústach, dyspepsia	bolesť brucha		hnačka ^c
Poruchy kože a podkožného tkaniva		erytém, hyperhidróza, svrbenie	celkové svrbenie, podráždenie pokožky, kontaktná dermatitída	generalizovaná vyrážka	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			erektilná dysfunkcia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	reakcie v mieste aplikácie a instilácie ^a (napríklad erytém, svrbenie, podráždenie, vyrážka, dermatitída, vezikuly, bolesť, ekzém, zápal, opuch, zmena sfarbenia, pupence, exfoliácie, urtikária, precitlivosť)	periférny edém, astenické stavy ^a , (vrátane únavy, asténie, malátnosti)		podráždenosť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zníženie hmotnosti	zvýšenie hladiny pečeňového enzýmu (vrátane AST, ALT,		

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
			GGT), zvýšenie hmotnosti, zrýchlenie srdcového rytmu, zvýšenie CPK ^d		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		pád			
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					rabdomyolýza ^c

^a Nadradený všeobecný názov

^b Pozorované v nezaslepených štúdiách

^c Pozorované po uvedení lieku na trh

^d Pozorované v roku 2011 v súhrnných údajoch z dvojito zaslepených placebo kontrolovaných štúdií

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Náhly nástup spánku a ospalosť

Rotigotín bol spájaný s ospalosťou vrátane nadmernej ospalosti počas dňa a prípadov náhleho zaspania. V zriedkavých prípadoch sa vyskytlo „náhle zaspanie“ počas jazdy, čo následne spôsobilo dopravnú nehodu (pozri aj časť 4.4 a 4.7).

Poruchy kontroly impulzov

Patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne utrácanie alebo nakupovanie, záchvatovité prejedanie a kompulzívne prejedanie sa môžu vyskytnúť u pacientov liečených agonistami dopamínu vrátane rotigotínu (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Najpravdepodobnejšie nežiaduce reakcie sú tie, ktoré súvisia s farmakodynamickým profilom agonistu dopamínu, vrátane nevoľnosti, vracania, hypotenzie, mimovoľných pohybov, halucinácií, zmätenosti, kŕčov a ďalších prejavov centrálnej dopamínergickej stimulácie.

Liečba

Na predávkovanie agonistami dopamínu nie je známy žiadny protilek. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má zväziť odstránenie náplaste (náplastí), pretože po odstránení náplaste (náplastí) sa prívod liečiva zastaví a plazmatická koncentrácia rotigotínu rýchlo klesá. Pacient má byť dôkladne sledovaný, vrátane srdcovej frekvencie, srdcového rytmu a tlaku krvi.

Liečba predávkovania môže vyžadovať celkové podporné opatrenia na zachovanie životných funkcií. Dialýza by pravdepodobne nebola prospešná, pretože rotigotín nie je možné eliminovať dialýzou.

Ak je potrebné rotigotín vysadiť, vysadenie má prebehnúť postupne, aby sa zabránilo vzniku neuroleptického malígneho syndrómu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, agonisty dopamínu; ATC kód: N04BC09

Rotigotín je agonista dopamínu, ktorý nie je odvodený od ergotamínu, na liečbu prejavov a symptómov Parkinsonovej choroby a syndrómu nepokojných nôh.

Mechanizmus účinku

Predpokladá sa, že rotigotín vyvoláva priaznivé účinky na Parkinsonovu chorobu aktiváciou receptorov D₃, D₂ a D₁ v *caudate-putamen* mozgu.

Presný mechanizmus účinku rotigotínu v liečbe RLS nie je známy. Predpokladá sa, že rotigotín môže vykazovať aktivitu predovšetkým prostredníctvom dopamínových receptorov.

Farmakodynamické účinky

Čo sa týka funkčnej aktivity na rôznych podtypoch receptorov a ich distribúcie v mozgu, rotigotín je agonista receptorov D₂ a D₃, ktorý pôsobí aj na receptory D₁, D₄ a D₅. V prípade iných receptorov ako dopamínerných preukázal rotigotín antagonizmus na alfa2B receptoroch a agonizmus na 5HT1A receptoroch, žiadnu aktivitu však nepreukázal na receptoroch 5HT2B.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť rotigotínu v liečbe prejavov a symptómov idiopatickej Parkinsonovej choroby bola vyhodnocovaná v multinárodnom programe vývoja liekov, ktorý pozostával zo štyroch kľúčových, paralelných, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdií a v troch štúdiách skúmajúcich špecifické aspekty Parkinsonovej choroby.

Dve pivotné štúdie (SP512 časť I a SP513 časť I) skúmajúce účinnosť rotigotínu v liečbe prejavov a symptómov idiopatickej Parkinsonovej choroby boli vykonané u pacientov, ktorí neboli súčasne liečení agonistami dopamínu a ešte neboli liečení L-dopou alebo predchádzajúca liečba L-dopou trvala ≤ 6 mesiacov. Hlavným výsledným hodnotením bolo skóre pre komponent aktivity denného života

(časť II) (ADL, *Activities of Daily Living*) a komponent motorického vyšetrenia (časť III) jednotnej škály pre hodnotenie Parkinsonovej choroby (UPDRS, *United Parkinson's Disease Rating Scale*). Účinnosť sa zisťovala na základe odozvy pacienta na liečbu, pričom sa merala ako zlepšenie odozvy pacienta a absolútneho počtu bodov v rámci skóre ADL v kombinácii s motorickým vyšetrením (UPDRS časť II+III).

V dvojito zaslepenej štúdii SP512 časť I dostávalo 177 pacientov rotigotín a 96 pacientov placebo. U pacientov bola titrovaná optimálna dávka rotigotínu alebo placebo týždenným zvyšovaním o 2 mg/24 h od počiatočnej dávky 2 mg/24 h po maximálnu dávku 6 mg/24 h. U pacientov v každej liečebnej skupine bola optimálna dávka udržiavaná po dobu 6 mesiacov.

Na konci udržiavacej liečby bola u 91 % pacientov v rotigotínovej vetve, optimálna dávka zhodná s maximálnou povolenou dávkou, t. j. 6 mg/24 h. Zlepšenie o 20 % bolo pozorované u 48 % pacientov, ktorým sa podával rotigotín a u 19 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo (rozdiel 29 %, CI_{95 %} 18 %; 39 %, p<0,0001). V prípade rotigotínu bolo priemerné zlepšenie vyjadrené v skóre UPDRS (časti II+III) -3,98 bodov (počiatočná hodnota 29,9 bodov), zatiaľ čo u pacientov vo vetve s placebom, bolo pozorované zhoršenie o 1,31 bodov (počiatočná hodnota 30,0 bodov). Rozdiel bol 5,28 bodov a bol štatisticky významný (p<0,0001).

V dvojito zaslepenej štúdii SP513 časť I dostávalo 213 pacientov rotigotín, 227 pacientov ropinirol a 117 pacientov placebo. U pacientov bola titrovaná optimálna dávka rotigotínu týždenným zvyšovaním o 2 mg/24 h od počiatočnej dávky 2 mg/24 h po maximálnu dávku 8 mg/24 h počas 4 týždňov. V skupine, v ktorej sa podával ropinirol, bola u pacientov titrovaná optimálna dávka až do maximálnej hodnoty 24 mg/deň počas 13 týždňov. U pacientov v každej liečebnej skupine bola dávka udržiavaná po dobu 6 mesiacov.

Na konci udržiavacej liečby bola u 92 % pacientov v rotigotínovej vetve optimálna dávka zhodná s maximálnou povolenou dávkou, t. j. 8 mg/24 h. Zlepšenie o 20 % bolo pozorované u 52 % pacientov, ktorým sa podával rotigotín, u 68 % pacientov, ktorým sa podával ropinirol, a u 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. (Rozdiel medzi rotigotínom a placebom bol 21,7 %, CI_{95 %} 11,1 %; 32,4 %, rozdiel medzi ropinirolom a placebom bol 38,4 %, CI_{95 %} 28,1 %; 48,6 %, rozdiel medzi ropinirolom a rotigotínom bol 16,6 %, CI_{95 %} 7,6 %; 25,7 %). V rotigotínovej vetve sa dosiahlo priemerné zlepšenie skóre UPDRS (časti II+III) 6,83 bodov (počiatočná hodnota 33,2 bodov), v ropinirolovej vetve 10,78 bodov (počiatočná hodnota 32,2 bodov) a vo vetve s placebom 2,33 bodov (počiatočná hodnota 31,3 bodov). Všetky rozdiely medzi aktívnymi liečbami a placebom boli štatisticky významné. Táto štúdia nepreukázala noninferioritu rotigotínu voči ropinirolu.

V následnej nezaslepenej štúdii (SP824), multicentrickej, medzinárodnej štúdii sa skúmala znášanosť náhle zmeny z liečby ropinirolom, pramipexolom alebo kabergolínom na transdermálnu náplasť rotigotínu a jeho účinok na symptómy u osôb s idiopatickou Parkinsonovou chorobou. 116 pacientov prešlo z predchádzajúcej perorálnej liečby na liečbu až 8 mg/24 h rotigotínu, medzi nimi bolo 47 pacientov, ktorí boli liečení až 9 mg/deň ropinirolu, 47 pacientov, ktorí boli liečení až 2 mg/deň pramipexolu a 22 pacientov, ktorí boli liečení až 3 mg/deň kabergolínu. Prechod na rotigotín bolo uskutočniteľný s nevyhnutnou malou úpravou dávky (medián 2 mg/24 h) len u 2 pacientov, ktorí prešli z liečby ropinirolom, u 5 pacientov, ktorí prešli z liečby pramipexolom a u 4 pacientov, ktorí prešli z liečby kabergolínom. Pozorovali sa zlepšenia skóre UPDRS časti I – IV. Bezpečnostný profil bol porovnateľný s profilom v predchádzajúcich štúdiách.

V randomizovanej, nezaslepenej štúdii (SP825) u pacientov s včasných štádiom Parkinsonovej choroby bolo 25 pacientov randomizovaných na liečbu rotigotínom a 26 na ropinirol. V oboch liečebných skupinách bola dávka titrovaná na optimálnu alebo maximálnu dávku 8 mg/24 h alebo 9 mg/24 h, v uvedenom poradí. Obidve liečby preukázali zlepšenia skorej rannej motorickej funkcie a spánku. Motorické symptómy (UPDRS časť III) sa zlepšili o $6,3 \pm 1,3$ bodov u pacientov liečených rotigotínom a o $5,9 \pm 1,3$ bodov v skupine s ropinirolom po 4 týždňoch udržiavacej liečby. Spánok (PDSS) sa zlepšil o $4,1 \pm 13,8$ bodov u pacientov liečených rotigotínom a o $2,5 \pm 13,5$ bodov u pacientov liečených ropinirolom. Bezpečnostný profil bol porovnateľný s výnimkou reakcií v mieste aplikácie.

V štúdiách SP824 a SP825 uskutočnených od úvodného komparatívneho klinického skúšania sa preukázalo, že rotigotín a ropinirol v ekvivalentných dávkach majú porovnateľnú účinnosť.

Dve ďalšie pivotné štúdie (SP650DB a SP515) boli vykonané u pacientov súčasne liečených L-dopou. Hlavným zisteným výsledkom bolo skrátenie trvania tzv. stavu „off“ (v hodinách). Účinnosť sa zisťovala na základe odozvy pacienta na liečbu, pričom sa merala ako zlepšenie stavu pacienta a absolútne zlepšenie v stave „off“.

V dvojito zaslepenej štúdii SP650DB dostávalo 113 pacientov rotigotín až po maximálnu dávku 8 mg/24 h, 109 pacientov dostávalo rotigotín až po maximálnu dávku 12 mg/24 h a 119 pacientov dostávalo placebo. U pacientov bola titrovaná optimálna dávka rotigotínu alebo placebo týždenným zvyšovaním o 2 mg/24 h od počiatočnej dávky 4 mg/24 h. U pacientov v každej liečebnej skupine bola optimálna dávka udržiavaná po dobu 6 mesiacov. Na konci udržiavacej liečby sa pozorovalo zlepšenie o minimálne 30 % u 57 % a u 55 % pacientov dostávajúcich rotigotín 8 mg/24 h a 12 mg/24 h v uvedenom poradí a u 34 % pacientov dostávajúcich placebo (rozdiely 22 % a 21 % v uvedenom poradí $CI_{95\%}$ 10 %; 35 % a 8 %; 33 % v uvedenom poradí, $p < 0,001$ pre obe skupiny liečené rotigotínom). V prípade rotigotínu sa trvanie stavu „off“ skrátilo o priemerne 2,7 a 2,1 hodiny v uvedenom poradí, zatiaľ čo u skupiny dostávajúcej placebo sa pozorovalo skrátenie o 0,9 hodiny. Rozdiely boli štatisticky významné ($p < 0,001$ a $p = 0,003$ v uvedenom poradí).

V dvojito zaslepenej štúdii SP515 dostávalo 201 pacientov rotigotín, 200 pacientov pramipexol a 100 pacientov placebo. U pacientov bola titrovaná optimálna dávka rotigotínu týždenným zvyšovaním o 2 mg/24 h od počiatočnej dávky 4 mg/24 h po maximálnu dávku 16 mg/24 h. V skupine dostávajúcej pramipexol sa pacientom podávala dávka 0,375 mg počas prvého týždňa, 0,75 mg počas druhého týždňa a bola u nich titrovaná optimálna dávka ďalším týždenným zvyšovaním o 0,75 mg až po maximálnu dávku 4,5 mg/deň. U pacientov v každej liečebnej skupine bola optimálna dávka udržiavaná po dobu 4 mesiacov.

Na konci udržiavacej liečby sa pozorovalo zlepšenie o minimálne 30 % u 60 % pacientov dostávajúcich rotigotín, 67 % pacientov dostávajúcich pramipexol a u 35 % pacientov dostávajúcich placebo (rozdiel medzi rotigotínom a placebom bol 25 %, $CI_{95\%}$ 13 %; 36 %, rozdiel medzi pramipexolom a placebom bol 32 %, $CI_{95\%}$ 21 %; 43 %, rozdiel medzi pramipexolom a rotigotínom bol 7 %, $CI_{95\%}$ -2 %; 17 %). V skupine dostávajúcej rotigotín sa trvanie stavu „off“ skrátilo o priemerne 2,5 hodiny, v skupine s pramipexolom to bolo 2,8 hodiny a v skupine s placebom 0,9 hodiny. Všetky rozdiely medzi aktívnymi liečbami a placebom boli štatisticky významné.

Ďalšia medzinárodná dvojito zaslepená štúdia (SP889) sa uskutočnila u 287 pacientov vo včasných alebo pokročilých štádiách Parkinsonovej choroby s nedostatočnou kontrolou skorých ranných motorických symptómov. 81,5 % týchto pacientov dostávalo súbežnú liečbu levodopou. 190 pacientov dostávalo rotigotín a 97 placebo. Pacienti boli titrovaní na optimálnu dávku rotigotínu alebo placebo v týždňových prírastkoch o 2 mg/24h s počiatočnou dávkou 2 mg/24 h až po maximálnu dávku 16 mg/24 h po dobu 8 týždňov, po ktorom nasledovalo udržiavacie obdobie 4 týždňov. Skoré ranné motorické funkcie, hodnotené podľa časti III UPDRS a poruchy nočného spánku, hodnotené podľa upravenej škály spánku pri Parkinsonovej chorobe (Parkinson's Disease Sleep Scale - PDSS-2), boli ko-primárnymi výslednými meraniami. Na konci udržiavacieho obdobia sa priemerné skóre podľa časti III UPDRS zlepšilo o 7,0 bodov u pacientov liečených rotigotínom (východisková hodnota 29,6) a o 3,9 bodov v placebovej skupine (východisková hodnota 32,0). Zlepšenia v priemernom celkovom skóre PDSS-2 boli 5,9 (rotigotín, východisková hodnota 19,3) a 1,9 bodov (placebo, východisková hodnota 20,5). Liečebné rozdiely v koprímárnych premenných boli štatisticky významné ($p = 0,0002$ a $p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Rotigotín sa po aplikácii plynule uvoľňuje z transdermálnej náplasti a je absorbovaný cez pokožku. Ustálené koncentrácie sa dosiahnu za jeden až dva dni po aplikácii náplasti a udržiavajú sa na stabilnej

úrovni aplikáciou náplasti jedenkrát denne, pričom táto sa nosí po dobu 24 hodín. Koncentrácie rotigotínu v plazme sa zvyšujú v závislosti od dávky v rozsahu dávok od 1 mg/24 h po 24 mg/24 h.

Za 24 hodín sa uvoľní do pokožky približne 45 % liečiva v náplasti. Absolútna biologická dostupnosť po transdermálnej aplikácii je približne 37 %.

Striedanie miesta aplikácie náplasti môže spôsobiť rozdiely medzi jednotlivými dennými hladinami v plazme. Rozdiely v biologickej dostupnosti rotigotínu siahali od 2 % (nadlaktie v porovnaní s bokom) po 46 % (rameno v porovnaní so stehnom). Neexistuje žiaden náznak relevantného vplyvu na klinické výsledky.

Distribúcia

Približne 92 % rotigotínu sa viaže *in vitro* na plazmatické proteíny. Zdanlivý distribučný objem u ľudí je približne 84 l/kg.

Biotransformácia

Rotigotín je z veľkej časti metabolizovaný. Rotigotín je metabolizovaný N-dealkyláciou ako aj priamou a sekundárnou konjugáciou. Výsledky vykonávané *in vitro* naznačujú, že rôzne izofomy CYP dokážu katalyzovať N-dealkyláciu rotigotínu. Hlavnými metabolitmi sú sulfáty a glukuronidové konjugáty pôvodnej látky ako aj metabolity N-dealkylácie, ktoré sú biologicky neaktívne. Informácie o metabolitoch sú neúplné.

Eliminácia

Približne 71 % dávky rotigotínu sa vylučuje močom a menšia časť približne 23 % sa vylučuje stolicou. Klírens rotigotínu po transdermálnom podaní je približne 10 l/minútu a jeho celkový polčas eliminácie je 5 až 7 hodín. Farmakokinetický profil preukazuje bifázickú elimináciu s počiatočným polčasom približne 2 až 3 hodiny.

Keďže náplast sa aplikuje transdermálne, neočakáva sa žiadny vplyv jedál alebo ochorení gastrointestinálneho traktu.

Osobitné skupiny pacientov

Keďže liečba Neuprom začína nízkou dávkou a táto sa postupne titruje podľa klinickej znášanlivosti, aby sa získal optimálny terapeutický účinok, úprava dávky na základe pohlavia, hmotnosti alebo veku nie je potrebná.

Porucha funkcie pečene a obličiek

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene alebo miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek neboli pozorované žiadne relevantné zvýšenia hladiny rotigotínu v plazme. Neupro nebolo skúmané u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

V prípade poruchy funkcie obličiek sa zvyšujú hladiny konjugátov rotigotínu a metabolitov N-dealkylácie rotigotínu v plazme. Vplyv týchto metabolitov na klinické účinky je však nepravdepodobný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách zameraných na opakované dávky a dlhodobú toxicitu boli hlavné účinky spájané s farmakodynamickými účinkami súvisiacimi s agonistom dopamínu a následným znížením vylučovania prolaktínu.

Po jednorazovej dávke rotigotínu bolo u pigmentovaných potkanov a opíc evidentné viazanie sa rotigotínu na tkanivo obsahujúce melanín (t. j. oči), ktoré však počas 14-dňového pozorovacieho intervalu vymizlo.

V trojmesačnej štúdií bola u bielych potkanov pozorovaná pomocou transmisnej elektrónovej mikroskopie degenerácia sietnice pri dávke ekvivalentnej 2,8-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí (prepočítanej na mg/m²). Účinky boli výraznejšie u samíc potkanov. Dodatočné štúdie na ďalšie vyhodnotenie špecifickej patológie neboli vykonané. Degenerácia sietnice sa nepozorovala počas rutinného histopatologického vyhodnocovania očí skúmaných druhov zvierat v žiadnej z toxikologických štúdií. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

V štúdií karcinogenicity sa u samcov potkanov rozvinuli nádory a hyperplázia Leydigových buniek. Zhubné nádory boli pozorované najmä v maternici samíc, ktorým sa podávali stredné až vysoké dávky. Tieto zmeny sú dobre známymi účinkami agonistov dopamínu u potkanov po celoživotnej liečbe a boli zhodnotené ako nerelevantné pre ľudí.

Účinky rotigotínu na reprodukciu sa skúmali u potkanov, králikov a myší. Na žiadny z uvedených troch druhov nemal rotigotín teratogénne účinky, ale u potkanov a myší vykazoval embryotoxické účinky pri dávkach toxických pre matky. Rotigotín neovplyvnil plodnosť samcov u potkanov, avšak jednoznačne znížil plodnosť samíc potkanov a myší z dôvodu účinkov na hladiny prolaktínu, ktoré sú u hlodavcov obzvlášť významné.

Rotigotín nevyvolal génové mutácie v Amesovom teste, preukázal však účinky v *in vitro* teste lymfómu u myší s metabolickou aktiváciou a slabšie účinky bez metabolickej aktivácie. Mutagénny účinok je možné pripísať klastogénnemu účinku rotigotínu. Tento účinok nebol potvrdený *in vivo* v mikronukleovom teste u myší a v teste na neplánovanú syntézu DNA (UDS, *Unsheduled DNA Synthesis*) u potkanov. Keďže prebiehal viac-menej súbežne so zníženým relatívnym celkovým rastom buniek, môže súvisieť s cytotoxickým účinkom látky. Významnosť tohto jedného pozitívneho testu mutagenicity *in vitro* preto nie je známa.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Krycia vrstva

Polyesterový film s vrstvou silikónu a hliníka, farebný povlak pigmentovej vrstvy (oxid titaničitý (E171), žltý pigment 13, červený pigment 166, žltý pigment 12) a potlač (červený pigment 146, žltý pigment 180, čierny pigment 7).

Samolepiaca matricová vrstva

Poly(dimetylsiloxán, trimetylsilylsilikát)-kopolymerizát, povidón K90, disiričitan sodný (E223), askorbylpalmitát (E304) a DL- α -tokoferol (E307).

Snímateľná fólia

Priesvitný polyesterový film s fluoropolymérovým povlakom.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Rozlepovacie vrečko v škatuľke: Jednu stranu tvorí kopolymér etylénu (najvnútornejšia vrstva), hliníková fólia, polyetylénový film s nízkou hustotou a papier; druhú stranu tvorí polyetylén (najvnútornejšia vrstva), hliník, kopolymér etylénu a papier.

Škatuľka obsahuje 7, 14, 28, 30 alebo 84 (viacnásobné balenie obsahujúce 3 balenia po 28) transdermálnych náplastí, ktoré sú jednotlivito zatavené vo vreckách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Náplasť po použití ešte stále obsahuje liečivo. Po odstránení sa má použitá náplasť preložiť napoly lepiacou stranou smerom dovnútra tak, aby matricová vrstva nezostala odkrytá, umiestniť do pôvodného vrečka a odložiť. Všetky použité aj nepoužité náplasti majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami alebo vrátené do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Neupro 4 mg/24 h transdermálna náplasť

EU/1/05/331/004
EU/1/05/331/005
EU/1/05/331/021
EU/1/05/331/024
EU/1/05/331/059

Neupro 6 mg/24 h transdermálna náplasť

EU/1/05/331/007
EU/1/05/331/008
EU/1/05/331/027
EU/1/05/331/030
EU/1/05/331/060

Neupro 8 mg/24 h transdermálna náplasť

EU/1/05/331/010
EU/1/05/331/011
EU/1/05/331/033
EU/1/05/331/036
EU/1/05/331/061

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. február 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. január 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

27. 01. 2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Neupro
2 mg/24 h
4 mg/24 h
6 mg/24 h
8 mg/24 h
transdermálna náplast'

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Neupro 2 mg/24 h transdermálna náplast'
Každá náplast' uvoľní 2 mg rotigotínu za 24 hodín. Každá náplast' s povrchom 10 cm² obsahuje 4,5 mg rotigotínu.

Neupro 4 mg/24 h transdermálna náplast'
Každá náplast' uvoľní 4 mg rotigotínu za 24 hodín. Každá náplast' s povrchom 20 cm² obsahuje 9,0 mg rotigotínu.

Neupro 6 mg/24 h transdermálna náplast'
Každá náplast' uvoľní 6 mg rotigotínu za 24 hodín. Každá náplast' s povrchom 30 cm² obsahuje 13,5 mg rotigotínu.

Neupro 8 mg/24 h transdermálna náplast'
Každá náplast' uvoľní 8 mg rotigotínu za 24 hodín. Každá náplast' s povrchom 40 cm² obsahuje 18,0 mg rotigotínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Transdermálna náplast'.
Tenká štvorcová náplast' matricového typu so zaoblenými rohmi, skladajúca sa z troch vrstiev. Vonkajšia strana krycej vrstvy je béžová s potlačou „Neupro 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h alebo 8 mg/24 h“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Neupro sa indikuje na liečbu prejavov a symptómov idiopatickej Parkinsonovej choroby v počiatočnom štádiu v monoterapii (t. j. bez L-dopy) alebo v kombinácii s L-dopou, čiže počas trvania ochorenia až do neskorých štádií, keď účinok L-dopy zoslabne alebo sa stane premenlivým a dochádza k fluktuáciám terapeutického účinku (fluktuácie ku koncu dávkovacieho intervalu alebo „on-off“ fluktuácie zo stavu dobrej hybnosti tzv. „on“ do stavu zlej hybnosti tzv. „off“).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávky predstavujú nominálne dávky.

Dávkovanie u pacientov v počiatočnom štádiu Parkinsonovej choroby:

Jednorazová denná dávka má začať na 2 mg/24 h a následne byť zvyšovaná v týždňových intervaloch o 2 mg/24 h až po dosiahnutie účinnej dávky, ktorá je maximálne 8 mg/24 h.

Dávka 4 mg/24 h môže byť v prípade niektorých pacientov účinnou dávkou. U väčšiny pacientov je účinná dávka dosiahnutá v priebehu 3 alebo 4 týždňov pri dávkach 6 mg/24 h alebo 8 mg/24 h, v uvedenom poradí.

Maximálna dávka je 8 mg/24 h.

Dávkovanie u pacientov v pokročilom štádiu Parkinsonovej choroby s fluktuáciami:

Jednorazová denná dávka má začať na 4 mg/24 h a následne byť zvyšovaná v týždňových intervaloch o 2 mg/24 h až po dosiahnutie účinnej dávky, ktorá je maximálne 16 mg/24 h.

Dávky 4 mg/24 h alebo 6 mg/24 h môžu byť v prípade niektorých pacientov účinnými dávkami. U väčšiny pacientov je účinná dávka dosiahnutá v priebehu 3 až 7 týždňov pri dávkach 8 mg/24 h až po maximálnu dávku 16 mg/24 h.

Súprava náplastí Neupro na zahájenie liečby určená na prvé štyri týždne liečby obsahuje 4 rôzne balenia (jedno pre každú silu), z ktorých každé obsahuje 7 náplastí.

V závislosti od odozvy pacienta na liečbu nemusia byť nutné všetky nasledujúce dávkovacie kroky, prípadne môžu byť po 4. týždni potrebné prídavné vyššie dávky, ktoré nie sú súčasťou tejto súpravy. Prvý deň liečby začne pacient Neuprom 2 mg/24 h. Počas druhého týždňa používa pacient Neupro 4 mg/24 h. Počas tretieho týždňa používa pacient Neupro 6 mg/24 h a počas štvrtého týždňa Neupro 8 mg/24 h. Balenia sú označené ako „1. (2., 3. alebo 4.) týždeň“.

Neupro sa aplikuje raz denne. Náplast' sa má aplikovať každý deň približne v rovnakom čase. Náplast' sa ponecháva na koži 24 hodín, a potom sa vymieňa za novú náplast' aplikovanú na inom mieste.

Ak si pacient zabudne náplast' aplikovať v obvyklom čase počas dňa alebo ak sa náplast' odlepí, na zvyšok dňa sa má aplikovať nová náplast'.

Ukončenie liečby

Liečba Neuprom má byť ukončená postupne. Denná dávka sa má znižovať o 2 mg/24 h znižovaním dávky podľa možnosti každý druhý deň až do úplného vysadenia Neupra (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s mierne až stredne závažnými poruchami funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov so závažnými poruchami funkcie pečene, u ktorých môže dôjsť k zníženiu klírensu rotigotínu. Rotigotín nebol skúmaný u tejto skupiny pacientov. V prípade zhoršovania poruchy funkcie pečene môže byť potrebná redukcia dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek, vrátane dialyzovaných pacientov, nie je potrebná úprava dávky. Neočakávaný nárast hladiny rotigotínu sa môže objaviť tiež v prípade akútneho zhoršenia funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie Neupra v pediatrickej populácii pri Parkinsonovej chorobe.

Spôsob podávania

Neupro je určené na transdermálne použitie.

Náplasť sa má aplikovať na čistú, suchú, neporušenú zdravú pokožku v oblasti brucha, stehna, bedier, bokov trupu, ramien alebo nadlaktia. Náplasť sa nemá aplikovať na rovnaké miesto skôr než po 14 dňoch. Neupro sa nesmie aplikovať na červenú, podráždenú alebo poškodenú pokožku (pozri časť 4.4).

Použitie a zaobchádzanie

Každá náplasť je zabalená vo vrecku a aplikuje sa ihneď po otvorení vrecka. Odstráni sa jedna polovica snímateľnej fólie a lepiaca strana sa aplikuje pevným pritlačením na pokožku. Potom sa náplasť prehne dozadu a odstráni sa druhá časť prilepenej fólie. Nedotýkajte sa lepiacej strany náplasti. Dlaňou sa náplasť pevne zatlačí približne počas 30 sekúnd, aby sa dobre prilepila.

Náplasť sa nesmie strihať na kusy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Zobrazovanie magnetickou rezonanciou alebo kardioverzia (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak je odozva pacienta s Parkinsonovou chorobou na liečbu rotigotínom nedostatočná, môžu sa prestupom na liečbu iným agonistom dopamínu dosiahnuť dodatočné pozitívne účinky (pozri časť 5.1).

Zobrazovanie magnetickou rezonanciou a kardioverzia

Krycia vrstva náplasti Neupro obsahuje hliník. Ak bude pacient podstupovať vyšetrenie zobrazovaním magnetickou rezonanciou (MR) alebo kardioverziu, musí sa Neupro odstrániť, aby sa zabránilo popáleninám pokožky.

Ortostatická hypotenzia

Je známe, že agonisty dopamínu zhoršujú systémovú reguláciu tlaku krvi, v dôsledku čoho vzniká posturálna/ortostatická hypotenzia. Tieto prípady sa pozorovali aj počas liečby rotigotínom, ich výskyt bol však podobný ako výskyt pozorovaný u pacientov liečených placebom.

Z dôvodu všeobecného rizika ortostatickej hypotenzie spojenej s dopamínergickou liečbou sa odporúča sledovať krvný tlak, a to najmä na začiatku liečby.

Synkopa

V klinických štúdiách s rotigotínom sa pozorovala synkopa s podobnou frekvenciou výskytu, ako bola pozorovaná u pacientov liečených placebom. Keďže pacienti s klinicky relevantným kardiovaskulárnym ochorením boli z týchto štúdií vylúčení, je potrebné sa pacientov so závažným kardiovaskulárnym ochorením opýtať na príznaky synkopy a presynkopy.

Náhle zaspanie a ospalosť

Rotigotín bol spájaný s ospalosťou a prípadmi náhleho zaspania, najmä u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Hlásené boli prípady náhleho zaspania počas denných aktivít, v niektorých prípadoch bez spozorovania akýchkoľvek varovných prejavov. Lekári predpisujúci Neupro majú u pacientov nepretržite prehodnocovať príznaky driemot alebo ospalosti, pretože samotní pacienti si ich nemusia

uvedomiť, až kým sa ich na to priamo neopýtajú. Starostlivo sa má zväžiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Poruchy kontroly impulzov a iné súvisiace poruchy

Pacientov je treba pravidelne monitorovať pre vývoj porúch kontroly impulzov a iných súvisiacich porúch vrátane syndrómu dopamínovej dysregulácie. Pacienti a opatrovatelia si majú byť vedomí, že u pacientov liečených agonistami receptorov dopamínu vrátane rotigotínu sa môžu vyskytnúť behaviorálne príznaky porúch kontroly impulzov ako patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne utrácanie alebo nakupovanie, záchvatovité prejedanie a kompulzívne prejedanie. U niektorých pacientov bol syndróm dopamínovej dysregulácie pozorovaný pri liečbe rotigotínom. Ak sa tieto symptómy objavia, je potrebné zväžiť zníženie dávky/postupné vysadenie.

Neuroleptický malígny syndróm

Pri náhlom ukončení dopamínergickej liečby boli hlásené symptómy naznačujúce prítomnosť neuroleptického malígneho syndrómu. Preto sa odporúča liečbu obmedzovať postupne (pozri časť 4.2).

Syndróm náhleho vysadenia dopamínového agonistu

Pri náhlom ukončení dopamínergickej liečby boli hlásené symptómy naznačujúce prítomnosť syndrómu náhleho vysadenia dopamínového agonistu (napríklad bolesť, únava, depresia, potenie a úzkosť). Preto sa odporúča liečbu obmedzovať postupne (pozri časť 4.2).

Abnormálne myslenie a správanie

Zaznamenalo sa abnormálne myslenie a správanie a môže pozostávať z rôznych prejavov vrátane paranoidných myšlienok, preludov, halucinácií, zmätenosti, správania podobného psychotickému, dezorientácie, agresívneho správania, agitácie a delíria.

Fibrotické komplikácie

U niektorých pacientov liečených dopamínergickými látkami odvodenými od námeľu boli hlásené prípady retroperitoneálnej fibrózy, pľúcnych infiltrátov, pleurálnych výpotkov, pleurálneho zhrubnutia, perikarditídy a srdcovej valvulopatie. Aj keď tieto komplikácie môžu po prerušení liečby ustúpiť, nemusia vždy ustúpiť úplne.

Aj keď sa predpokladá, že tieto nežiaduce reakcie súvisia s ergotamínovou štruktúrou týchto látok, nie je známe, či ich môžu spôsobovať aj agonisty dopamínu, ktoré nie sú odvodené od námeľu.

Neuroleptiká

Neuroleptiká podávané ako antiemetiká sa nemajú podávať pacientom užívajúcim agonistov dopamínu (pozri aj časť 4.5).

Oftalmologické sledovanie

Oftalmologické sledovanie sa odporúča v pravidelných intervaloch alebo v prípade porúch videnia.

Vystavenie zdroju tepla

Miesto s náplastou nemá byť vystavované vonkajším zdrojom tepla (nadmerné slnečné žiarenie, ohrievacie podušky a iné zdroje tepla, napríklad sauna, horúci kúpeľ).

Reakcie v mieste aplikácie

V mieste aplikácie sa môžu vyskytnúť kožné reakcie, zvyčajne s miernou alebo stredne závažnou intenzitou. Miesto aplikácie sa odporúča denne striedať (napríklad z pravej strany na ľavú stranu a z hornej časti tela na dolnú časť tela). Rovnaké miesto sa nemá použiť znova skôr než po 14 dňoch. V prípade niekoľkodňového alebo trvalého výskytu reakcií v mieste aplikácie, pri zvýšení závažnosti alebo pri rozšírení kožnej reakcie mimo miesto aplikácie, sa má zhodnotiť pomer rizík a výhod pre daného pacienta.

V prípade výskytu vyrážok alebo podráždenia pokožky transdermálnym systémom sa má zabrániť pôsobeniu priameho slnečného žiarenia na dané miesto, kým sa pokožka nezahojí, pretože expozícia môže spôsobiť zmeny sfarbenia pokožky.

V prípade spozorovania celkovej reakcie pokožky (napríklad alergické vyrážky, vrátane erytematóznych, škvrnitých a papulárnych vyrážok alebo svrbenia) spojenej s používaním Neupra, musí sa Neupro prestať používať.

Periférny edém

V klinických štúdiách u pacientov s Parkinsonovou chorobou bol počas 6 mesiacov špecifický výskyt periférneho edému okolo 4 % a zostal nezmenený počas ďalšieho pozorovania až do 36 mesiacov.

Dopamínergické nežiaduce reakcie

Výskyt niektorých dopamínergických nežiaducich reakcií, ako sú napríklad halucinácie, dyskinéza a periférny edém, je vo všeobecnosti vyšší pri podávaní v kombinácii s L-dopou u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Treba to zvážiť pri predpisovaní rotigotínu.

Dystonické reakcie

Príležitostne boli u pacientov s Parkinsonovou chorobou po začatí používania alebo postupnom zvyšovaní dávky rotigotínu hlásené dystonické reakcie vrátane dystónie, abnormálneho držania tela, tortikolisu a pleurotonusu (Pisa syndróm). Hoci dystonické reakcie môžu byť príznakom Parkinsonovej choroby, u niektorých z týchto pacientov sa príznaky po znížení dávky alebo vysadení rotigotínu zlepšili. Ak sa vyskytne dystonická reakcia, je potrebné prehodnotiť režim dopamínergnej liečby a zvážiť úpravu dávky rotigotínu.

Citlivosť na siričitan

Neupro obsahuje disiričitan sodný, siričitan, ktorý môže vyvolať reakcie alergického typu vrátane anafylaktických symptómov a život ohrozujúcich alebo menej závažných astmatických epizód u niektorých citlivých osôb.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže rotigotín je agonista dopamínu, predpokladá sa, že antagonisty dopamínu, ako napríklad neuroleptiká (napríklad fenotiazíny, butyrofenóny, tioxantény) alebo metoklopramid, môžu oslabovať účinnosť Neupra, a preto sa nemajú podávať súbežne s Neuprom. Z dôvodu možných aditívnych účinkov sa má postupovať opatrne, ak pacienti užívajú sedatívne lieky alebo iné lieky utlmujúce činnosť CNS (centrálneho nervového systému) (napríklad benzodiazepíny, antipsychotiká, antidepresíva) alebo alkohol v kombinácii s rotigotínom.

Súbežné podávanie L-dopy a karbidopy s rotigotínom nemalo žiadny účinok na farmakokinetiku rotigotínu a rotigotín nemal žiadny účinok na farmakokinetiku L-dopy a karbidopy.

Súbežné podávanie domperidonu s rotigotínom nemalo žiadny účinok na farmakokinetiku rotigotínu.

Súbežné podávanie omeprazolu (inhibítora CYP2C19) v dávkach 40 mg/deň nemalo žiadny účinok na farmakokinetiku a metabolizmus rotigotínu u zdravých dobrovoľníkov.

Neupro môže zosilniť dopamínergické nežiaduce reakcie L-dopy a môže spôsobiť a/alebo zhoršiť už existujúcu dyskinézu, podobne ako v prípade ostatných agonistov dopamínu.

Súbežné podávanie rotigotínu (3 mg/24 h) neovplyvňovalo farmakodynamiku a farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (0,03 mg etinylestradiol, 0,15 mg levonorgestrel). Interakcie s inými formami hormonálnej antikoncepcie neboli skúmané.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku, antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu na prevenciu gravidity počas liečby rotigotínom.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití rotigotínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky u potkanov a králikov, avšak u potkanov a myší bola pozorovaná embryotoxicita pri dávkach toxických pre matky (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Rotigotín sa nemá používať počas gravidity.

Laktácia

Keďže rotigotín znižuje vylučovanie prolaktínu u ľudí, očakáva sa inhibícia tvorby mlieka. Štúdie vykonávané na potkanoch ukázali, že rotigotín a/alebo jeho metabolit(y) sú vylučované do materského mlieka. Z dôvodu chýbajúcich údajov o účinkoch na ľudský organizmus sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

Pre informácie o štúdiách fertility, prosím, pozri časť 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rotigotín môže mať značný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti liečení rotigotínom, ktorí trpia ospalosťou a/alebo prípadmi náhleho zaspánia, musia byť informovaní o zákaze riadenia vozidiel alebo vykonávania aktivít (napríklad obsluhovanie strojov), pri ktorých môže zhoršené vnímanie ohroziť ich samotných alebo ostatných a spôsobiť vážne zranenia alebo smrť. To platí, až kým tieto opakujúce sa prípady náhleho zaspánia a ospalosť neustúpia (pozri aj časti 4.4 a 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Podľa analýzy skupinových, placebom kontrolovaných klinických štúdií, zahŕňajúcich celkovo 1 307 pacientov liečených Neuprom a 607 pacientov liečených placebom, 72,5 % pacientov liečených Neuprom a 58,0 % pacientov liečených placebom hlásilo aspoň jednu nežiaducu reakciu.

Na začiatku liečby sa môžu vyskytovať dopamínergické nežiaduce reakcie ako nevoľnosť a vracanie. Tieto sú zvyčajne mierne alebo stredne závažné a dočasné, a to aj v prípade pokračovania v liečbe.

Medzi nežiaduce liekové reakcie hlásené u viac ako 10 % pacientov liečených transdermálnymi náplastami Neupro patria nevoľnosť, vracanie, reakcie v mieste aplikácie, ospalosť, závrat a bolesť hlavy.

V štúdiách, pri ktorých sa miesto aplikácie striedalo podľa pokynov v SmPC (Súhm charakteristických vlastností lieku, *Summary of Product Characteristics*) a písomnej informácii pre používateľa, sa u 35,7 % z 830 pacientov používajúcich transdermálne náplasti Neupro vyskytovali reakcie v mieste aplikácie. Väčšina reakcií v mieste aplikácie bola mierna alebo stredne závažná, obmedzená na miesto aplikácie a v ich dôsledku bola liečba Neuprom ukončená iba u 4,3 % všetkých pacientov používajúcich Neupro.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce liekové reakcie zo združených štúdií uvedených vyššie u pacientov s Parkinsonovou chorobou a z hlásení po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie vymenované pod názvami jednotlivých frekvencií (počet pacientov, u ktorých sa predpokladá výskyt reakcie) použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita, ktorá môže zahŕňať angioedém, edém jazyka a edém pier		
Psychické poruchy		poruchy vnímania ^a (vrátane halucinácie, zrakovej halucinácie, sluchovej halucinácie, vidiny), nespavosť, porucha spánku, nočné mory, neobvyklé sny, poruchy kontroly impulzov ^{a,d} (vrátane patologického hrania hazardných hier, stereotypného/nutkavého správania, záchvatovitého prejedania/poruchy príjmu potravy ^b , kompulzívneho nakupovania ^c)	náhle zaspávanie/náhly nástup spánku, paranoja, poruchy sexuálnej túžby ^a (vrátane hypersexuality, zvýšeného libida), stav zmätenosti, dezorientácia ^d , agitácia ^d	psychotická porucha, obsedantno-kompulzívna porucha, agresívne správanie/agresivita ^b , prelud ^d , delírium ^d	syndróm dopamínovej dysregulácie ^c
Poruchy nervového systému	ospalosť, závrat, bolesť hlavy	poruchy vedomia NEC ^a (vrátane synkopy, vazovagálnej synkopy, straty vedomia), dyskinéza, posturálny závrat, letargia		kfč	syndróm poklesnutej hlavy ^c
Poruchy oka			rozmazané videnie, poruchy videnia, fotopsia		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie	atriálna fibrilácia	supraventrikulárna tachykardia	

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy ciev		ortostatická hypotenzia, hypertenzia	hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		štikútanie			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť, vracanie	zápcha, sucho v ústach, dyspepsia	bolesť brucha		hnačka ^c
Poruchy kože a podkožného tkaniva		erytém, hyperhidróza, svrbenie	celkové svrbenie, podráždenie pokožky, kontaktná dermatitída	generalizovaná vyrážka	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			erektálna dysfunkcia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	reakcie v mieste aplikácie a instilácie ^a , (napríklad erytém, svrbenie, podráždenie, vyrážka, dermatitída, vezikuly, bolesť, ekzém, zápal, opuch, zmena sfarbenia, pupence, exfoliácie, urtikária, precitlivosť)	periférny edém, astenické stavy ^a , (vrátane únavy, asténie, malátnosti)		podráždenosť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zníženie hmotnosti	zvýšenie hladiny pečeňového enzýmu (vrátane AST, ALT, GGT), zvýšenie hmotnosti, zrýchlenie srdcového rytmu, zvýšenie CPK ^d		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		pád			

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					rabdomyolýza ^c

^a Nadradený všeobecný názov

^b Pozorované v nezaslepených štúdiách

^c Pozorované po uvedení lieku na trh

^d Pozorované v roku 2011 v súhrnných údajoch z dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdií

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Náhly nástup spánku a ospalosť

Rotigotín bol spájaný s ospalosťou vrátane nadmernej ospalosti počas dňa a prípadov náhleho zaspania. V zriedkavých prípadoch sa vyskytlo „náhle zaspanie“ počas jazdy, čo následne spôsobilo dopravnú nehodu (pozri aj časť 4.4 a 4.7).

Poruchy kontroly impulzov

Patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne utrácanie alebo nakupovanie, záchvatovité prejedanie a kompulzívne prejedanie sa môžu vyskytnúť u pacientov liečených agonistami dopamínu vrátane rotigotínu (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Najpravdepodobnejšie nežiaduce reakcie sú tie, ktoré súvisia s farmakodynamickým profilom agonistu dopamínu, vrátane nevoľnosti, vracania, hypotenzie, mimovoľných pohybov, halucinácií, zmätenosti, kŕčov a ďalších prejavov centrálnej dopamínergickej stimulácie.

Liečba

Na predávkovanie agonistami dopamínu nie je známy žiadny protilek. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má zväziť odstránenie náplaste (náplastí), pretože po odstránení náplaste (náplastí)

sa prívod liečiva zastaví a plazmatická koncentrácia rotigotínu rýchlo klesá. Pacient má byť dôkladne sledovaný, vrátane srdcovej frekvencie, srdcového rytmu a tlaku krvi. Liečba predávkovania môže vyžadovať celkové podporné opatrenia na zachovanie životných funkcií. Dialýza by pravdepodobne nebola prospešná, pretože rotigotín nie je možné eliminovať dialýzou.

Ak je potrebné rotigotín vysadiť, vysadenie má prebehnúť postupne, aby sa zabránilo vzniku neuroleptického malígneho syndrómu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, agonisty dopamínu; ATC kód: N04BC09

Rotigotín je agonista dopamínu, ktorý nie je odvodený od ergotamínu, na liečbu prejavov a symptómov Parkinsonovej choroby a syndrómu nepokojných nôh.

Mechanizmus účinku

Predpokladá sa, že rotigotín vyvoláva priaznivé účinky na Parkinsonovu chorobu aktiváciou receptorov D₃, D₂ a D₁ v *caudate-putamen* mozgu.

Presný mechanizmus účinku rotigotínu v liečbe RLS nie je známy. Predpokladá sa, že rotigotín môže vykazovať aktivitu predovšetkým prostredníctvom dopamínových receptorov.

Farmakodynamické účinky

Čo sa týka funkčnej aktivity na rôznych podtypoch receptorov a ich distribúcie v mozgu, rotigotín je agonista receptorov D₂ a D₃, ktorý pôsobí aj na receptory D₁, D₄ a D₅. V prípade iných receptorov ako dopaminergných preukázal rotigotín antagonizmus na alfa2B receptoroch a agonizmus na 5HT1A receptoroch, žiadnu aktivitu však nepreukázal na receptoroch 5HT2B.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť rotigotínu v liečbe prejavov a symptómov idiopatickej Parkinsonovej choroby bola vyhodnocovaná v multinárodnom programe vývoja liekov, ktorý pozostával zo štyroch kľúčových, paralelných, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdií a v troch štúdiách skúmajúcich špecifické aspekty Parkinsonovej choroby.

Dve pivotné štúdie (SP512 časť I a SP513 časť I) skúmajúce účinnosť rotigotínu v liečbe prejavov a symptómov idiopatickej Parkinsonovej choroby boli vykonané u pacientov, ktorí neboli súčasne liečení agonistami dopamínu a ešte neboli liečení L-dopou alebo predchádzajúca liečba L-dopou trvala ≤ 6 mesiacov. Hlavným výsledným hodnotením bolo skóre pre komponent aktivity denného života (časť II) (ADL, *Activities of Daily Living*) a komponent motorického vyšetrenia (časť III) jednotnej škály pre hodnotenie Parkinsonovej choroby (UPDRS, *United Parkinson's Disease Rating Scale*). Účinnosť sa zisťovala na základe odozvy pacienta na liečbu, pričom sa merala ako zlepšenie odozvy pacienta a absolútneho počtu bodov v rámci skóre ADL v kombinácii s motorickým vyšetrením (UPDRS časť II+III).

V dvojito zaslepenej štúdii SP512 časť I dostávalo 177 pacientov rotigotín a 96 pacientov placebo. U pacientov bola titrovaná optimálna dávka rotigotínu alebo placebo týždenným zvyšovaním o 2 mg/24 h od počiatočnej dávky 2 mg/24 h po maximálnu dávku 6 mg/24 h. U pacientov v každej liečebnej skupine bola optimálna dávka udržiavaná po dobu 6 mesiacov.

Na konci udržiavacej liečby bola u 91 % pacientov v rotigotínovej vetve, optimálna dávka zhodná s maximálnou povolenou dávkou, t. j. 6 mg/24 h. Zlepšenie o 20 % bolo pozorované u 48 % pacientov, ktorým sa podával rotigotín a u 19 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo (rozdiel 29 %, CI₉₅ %

18 %; 39 %, $p < 0,0001$). V prípade rotigotínu bolo priemerné zlepšenie vyjadrené v skóre UPDRS (časti II+III) $-3,98$ bodov (počiatočná hodnota 29,9 bodov), zatiaľ čo u pacientov vo vetve s placebom, bolo pozorované zhoršenie o 1,31 bodov (počiatočná hodnota 30,0 bodov). Rozdiel bol 5,28 bodov a bol štatisticky významný ($p < 0,0001$).

V dvojito zaslepenej štúdií SP513 časť I dostávalo 213 pacientov rotigotín, 227 pacientov ropinirol a 117 pacientov placebo. U pacientov bola titrovaná optimálna dávka rotigotínu týždenným zvyšovaním o 2 mg/24 h od počiatočnej dávky 2 mg/24 h po maximálnu dávku 8 mg/24 h počas 4 týždňov. V skupine, v ktorej sa podával ropinirol, bola u pacientov titrovaná optimálna dávka až do maximálnej hodnoty 24 mg/deň počas 13 týždňov. U pacientov v každej liečebnej skupine bola dávka udržiavaná po dobu 6 mesiacov.

Na konci udržiavacej liečby bola u 92 % pacientov v rotigotínovej vetve optimálna dávka zhodná s maximálnou povolenou dávkou, t. j. 8 mg/24 h. Zlepšenie o 20 % bolo pozorované u 52 % pacientov, ktorým sa podával rotigotín, u 68 % pacientov, ktorým sa podával ropinirol, a u 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. (Rozdiel medzi rotigotínom a placebom bol 21,7 %, $CI_{95\%}$ 11,1 %; 32,4 %, rozdiel medzi ropinirolom a placebom bol 38,4 %, $CI_{95\%}$ 28,1 %; 48,6 %, rozdiel medzi ropinirolom a rotigotínom bol 16,6 %, $CI_{95\%}$ 7,6 %; 25,7 %). V rotigotínovej vetve sa dosiahlo priemerné zlepšenie skóre UPDRS (časti II+III) 6,83 bodov (počiatočná hodnota 33,2 bodov), v ropinirolovej vetve 10,78 bodov (počiatočná hodnota 32,2 bodov) a vo vetve s placebom 2,33 bodov (počiatočná hodnota 31,3 bodov). Všetky rozdiely medzi aktívnymi liečbami a placebom boli štatisticky významné. Táto štúdia nepreukázala noninferioritu rotigotínu voči ropinirolu.

V následnej nezaslepenej štúdií (SP824), multicentrickej, medzinárodnej štúdií sa skúmala znášanlivosť náhle zmeny z liečby ropinirolom, pramipexolom alebo kabergolínom na transdermálnu náplasť rotigotínu a jeho účinok na symptómy u osôb s idiopatickou Parkinsonovou chorobou. 116 pacientov prešlo z predchádzajúcej perorálnej liečby na liečbu až 8 mg/24 h rotigotínu, medzi nimi bolo 47 pacientov, ktorí boli liečení až 9 mg/deň ropinirolu, 47 pacientov, ktorí boli liečení až 2 mg/deň pramipexolu a 22 pacientov, ktorí boli liečení až 3 mg/deň kabergolínu. Prechod na rotigotín bolo uskutočniteľný s nevyhnutnou malou úpravou dávky (medián 2 mg/24 h) len u 2 pacientov, ktorí prešli z liečby ropinirolom, u 5 pacientov, ktorí prešli z liečby pramipexolom a u 4 pacientov, ktorí prešli z liečby kabergolínom. Pozorovali sa zlepšenia skóre UPDRS časti I – IV. Bezpečnostný profil bol porovnateľný s profilom v predchádzajúcich štúdiách.

V randomizovanej, nezaslepenej štúdií (SP825) u pacientov s včasných štádiom Parkinsonovej choroby bolo 25 pacientov randomizovaných na liečbu rotigotínom a 26 na ropinirol. V oboch liečebných skupinách bola dávka titrovaná na optimálnu alebo maximálnu dávku 8 mg/24 h alebo 9 mg/24 h, v uvedenom poradí. Obidve liečby preukázali zlepšenia skorej rannej motorickej funkcie a spánku. Motorické symptómy (UPDRS časť III) sa zlepšili o $6,3 \pm 1,3$ bodov u pacientov liečených rotigotínom a o $5,9 \pm 1,3$ bodov v skupine s ropinirolom po 4 týždňoch udržiavacej liečby. Spánok (PDSS) sa zlepšil o $4,1 \pm 13,8$ bodov u pacientov liečených rotigotínom a o $2,5 \pm 13,5$ bodov u pacientov liečených ropinirolom. Bezpečnostný profil bol porovnateľný s výnimkou reakcií v mieste aplikácie.

V štúdiách SP824 a SP825 uskutočnených od úvodného komparatívneho klinického skúšania sa preukázalo, že rotigotín a ropinirol v ekvivalentných dávkach majú porovnateľnú účinnosť.

Dve ďalšie pivotné štúdie (SP650DB a SP515) boli vykonané u pacientov súčasne liečených L-dopou. Hlavným zisteným výsledkom bolo skrátenie trvania tzv. stavu „off“ (v hodinách). Účinnosť sa zisťovala na základe odozvy pacienta na liečbu, pričom sa merala ako zlepšenie stavu pacienta a absolútne zlepšenie v stave „off“.

V dvojito zaslepenej štúdií SP650DB dostávalo 113 pacientov rotigotín až po maximálnu dávku 8 mg/24 h, 109 pacientov dostávalo rotigotín až po maximálnu dávku 12 mg/24 h a 119 pacientov dostávalo placebo. U pacientov bola titrovaná optimálna dávka rotigotínu alebo placebo týždenným zvyšovaním o 2 mg/24 h od počiatočnej dávky 4 mg/24 h. U pacientov v každej liečebnej skupine bola optimálna dávka udržiavaná po dobu 6 mesiacov. Na konci udržiavacej liečby sa pozorovalo zlepšenie o minimálne 30 % u 57 % a u 55 % pacientov dostávajúcich rotigotín 8 mg/24 h a 12 mg/24 h

v uvedenom poradí a u 34 % pacientov dostávajúcich placebo (rozdiely 22 % a 21 % v uvedenom poradí $CI_{95\%}$ 10 %; 35 % a 8 %; 33 % v uvedenom poradí, $p < 0,001$ pre obe skupiny liečené rotigotínom). V prípade rotigotínu sa trvanie stavu „off“ skrátilo o priemerne 2,7 a 2,1 hodiny v uvedenom poradí, zatiaľ čo u skupiny dostávajúcej placebo sa pozorovalo skrátenie o 0,9 hodiny. Rozdiely boli štatisticky významné ($p < 0,001$ a $p = 0,003$ v uvedenom poradí).

V dvojito zaslepenej štúdii SP515 dostávalo 201 pacientov rotigotín, 200 pacientov pramipexol a 100 pacientov placebo. U pacientov bola titrovaná optimálna dávka rotigotínu týždenným zvyšovaním o 2 mg/24 h od počiatočnej dávky 4 mg/24 h po maximálnu dávku 16 mg/24 h. V skupine dostávajúcej pramipexol sa pacientom podávala dávka 0,375 mg počas prvého týždňa, 0,75 mg počas druhého týždňa a bola u nich titrovaná optimálna dávka ďalším týždenným zvyšovaním o 0,75 mg až po maximálnu dávku 4,5 mg/deň. U pacientov v každej liečebnej skupine bola optimálna dávka udržiavaná po dobu 4 mesiacov.

Na konci udržiavacej liečby sa pozorovalo zlepšenie o minimálne 30 % u 60 % pacientov dostávajúcich rotigotín, 67 % pacientov dostávajúcich pramipexol a u 35 % pacientov dostávajúcich placebo (rozdiel medzi rotigotínom a placebom bol 25 %, $CI_{95\%}$ 13 %; 36 %, rozdiel medzi pramipexolom a placebom bol 32 %, $CI_{95\%}$ 21 %; 43 %, rozdiel medzi pramipexolom a rotigotínom bol 7 %, $CI_{95\%}$ -2 %; 17 %). V skupine dostávajúcej rotigotín sa trvanie stavu „off“ skrátilo o priemerne 2,5 hodiny, v skupine s pramipexolom to bolo 2,8 hodiny a v skupine s placebom 0,9 hodiny. Všetky rozdiely medzi aktívnymi liečbami a placebom boli štatisticky významné.

Ďalšia medzinárodná dvojito zaslepená štúdia (SP889) sa uskutočnila u 287 pacientov vo včasných alebo pokročilých štádiách Parkinsonovej choroby s nedostatočnou kontrolou skorých ranných motorických symptómov. 81,5 % týchto pacientov dostávalo súbežnú liečbu levodopou. 190 pacientov dostávalo rotigotín a 97 placebo. Pacienti boli titrovaní na optimálnu dávku rotigotínu alebo placebo v týždňových prírastkoch o 2 mg/24 h s počiatočnou dávkou 2 mg/24 h až po maximálnu dávku 16 mg/24 h po dobu 8 týždňov, po ktorom nasledovalo udržiavacie obdobie 4 týždňov. Skoré ranné motorické funkcie, hodnotené podľa časti III UPDRS a poruchy nočného spánku, hodnotené podľa upravenej škály spánku pri Parkinsonovej chorobe (Parkinson's Disease Sleep Scale - PDSS-2), boli ko-primárnymi výslednými meraniami. Na konci udržiavacieho obdobia sa priemerné skóre podľa časti III UPDRS zlepšilo o 7,0 bodov u pacientov liečených rotigotínom (východisková hodnota 29,6) a o 3,9 bodov v placebovej skupine (východisková hodnota 32,0). Zlepšenia v priemernom celkovom skóre PDSS-2 boli 5,9 (rotigotín, východisková hodnota 19,3) a 1,9 bodov (placebo, východisková hodnota 20,5). Liečebné rozdiely v koprímárných premenných boli štatisticky významné ($p = 0,0002$ a $p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Rotigotín sa po aplikácii plynule uvoľňuje z transdermálnej náplasti a je absorbovaný cez pokožku. Ustálené koncentrácie sa dosiahnu za jeden až dva dni po aplikácii náplasti a udržiavajú sa na stabilnej úrovni aplikáciou náplasti jedenkrát denne, pričom táto sa nosí po dobu 24 hodín. Koncentrácie rotigotínu v plazme sa zvyšujú v závislosti od dávky v rozsahu dávok od 1 mg/24 h po 24 mg/24 h.

Za 24 hodín sa uvoľní do pokožky približne 45 % liečiva v náplasti. Absolútna biologická dostupnosť po transdermálnej aplikácii je približne 37 %.

Striedanie miesta aplikácie náplasti môže spôsobiť rozdiely medzi jednotlivými dennými hladinami v plazme. Rozdiely v biologickej dostupnosti rotigotínu siahali od 2 % (nadlaktie v porovnaní s bokom) po 46 % (rameno v porovnaní so stehnom). Neexistuje žiaden náznak relevantného vplyvu na klinické výsledky.

Distribúcia

Približne 92 % rotigotínu sa viaže *in vitro* na plazmatické proteíny. Zdanlivý distribučný objem u ľudí je približne 84 l/kg.

Biotransformácia

Rotigotín je z veľkej časti metabolizovaný. Rotigotín je metabolizovaný N-dealkyláciou ako aj priamou a sekundárnou konjugáciou. Výsledky vykonávané *in vitro* naznačujú, že rôzne izoformy CYP dokážu katalyzovať N-dealkyláciu rotigotínu. Hlavnými metabolitmi sú sulfáty a glukuronidové konjugáty pôvodnej látky ako aj metabolity N-dealkylácie, ktoré sú biologicky neaktívne. Informácie o metabolitoch sú neúplné.

Eliminácia

Približne 71 % dávky rotigotínu sa vylučuje močom a menšia časť približne 23 % sa vylučuje stolicou. Klírens rotigotínu po transdermálnom podaní je približne 10 l/minútu a jeho celkový polčas eliminácie je 5 až 7 hodín. Farmakokinetický profil preukazuje bifázickú elimináciu s počiatočným polčasom približne 2 až 3 hodiny.

Keďže náplast sa aplikuje transdermálne, neočakáva sa žiadny vplyv jedál alebo ochorení gastrointestinálneho traktu.

Osobitné skupiny pacientov

Keďže liečba Neuprom začína nízkou dávkou a táto sa postupne titruje podľa klinickej znášanlivosti, aby sa získal optimálny terapeutický účinok, úprava dávky na základe pohlavia, hmotnosti alebo veku nie je potrebná.

Porucha funkcie pečene a obličiek

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene alebo miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek neboli pozorované žiadne relevantné zvýšenia hladiny rotigotínu v plazme. Neupro nebolo skúmané u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. V prípade poruchy funkcie obličiek sa zvyšujú hladiny konjugátov rotigotínu a metabolitov N-dealkylácie rotigotínu v plazme. Vplyv týchto metabolitov na klinické účinky je však nepravdepodobný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách zameraných na opakované dávky a dlhodobú toxicitu boli hlavné účinky spájané s farmakodynamickými účinkami súvisiacimi s agonistom dopamínu a následným znížením vylučovania prolaktínu.

Po jednorazovej dávke rotigotínu bolo u pigmentovaných potkanov a opíc evidentné viazanie sa rotigotínu na tkanivo obsahujúce melanín (t. j. oči), ktoré však počas 14-dňového pozorovacieho intervalu vymizlo.

V trojmesačnej štúdií bola u bielych potkanov pozorovaná pomocou transmisnej elektrónovej mikroskopie degenerácia sietnice pri dávke ekvivalentnej 2,8-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí (prepočítanej na mg/m²). Účinky boli výraznejšie u samíc potkanov. Dodatočné štúdie na ďalšie vyhodnotenie špecifickej patológie neboli vykonané. Degenerácia sietnice sa nepozorovala počas rutinného histopatologického vyhodnocovania očí skúmaných druhov zvierat v žiadnej z toxikologických štúdií. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

V štúdií karcinogenicity sa u samcov potkanov rozvinuli nádory a hyperplázia Leydigových buniek. Zhubné nádory boli pozorované najmä v maternici samíc, ktorým sa podávali stredné až vysoké dávky. Tieto zmeny sú dobre známymi účinkami agonistov dopamínu u potkanov po celoživotnej liečbe a boli zhodnotené ako nerelevantné pre ľudí.

Účinky rotigotínu na reprodukciu sa skúmali u potkanov, králikov a myší. Na žiadny z uvedených troch druhov nemal rotigotín teratogénne účinky, ale u potkanov a myší vykazoval embryotoxické účinky pri dávkach toxických pre matky. Rotigotín neovplyvnil plodnosť samcov u potkanov, avšak jednoznačne znížil plodnosť samíc potkanov a myší z dôvodu účinkov na hladiny prolaktínu, ktoré sú u hlodavcov obzvlášť významné.

Rotigotín nevyvolal génové mutácie v Amesovom teste, preukázal však účinky v *in vitro* teste lymfómu u myši s metabolickou aktiváciou a slabšie účinky bez metabolickej aktivácie. Mutagénny účinok je možné pripísať klastogénnemu účinku rotigotínu. Tento účinok nebol potvrdený *in vivo* v mikronukleovom teste u myši a v teste na neplánovanú syntézu DNA (UDS, *Unsheduled DNA Synthesis*) u potkanov. Keďže prebiehal viac-menej súběžne so zníženým relatívnym celkovým rastom buniek, môže súvisieť s cytotoxickým účinkom látky. Významnosť tohto jedného pozitívneho testu mutagenicity *in vitro* preto nie je známa.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Krycia vrstva

Polyesterový film s vrstvou silikónu a hliníka, farebný povlak pigmentovej vrstvy (oxid titaničitý (E171), žltý pigment 13, červený pigment 166, žltý pigment 12) a potlač (červený pigment 146, žltý pigment 180, čierny pigment 7).

Samolepiaca matricová vrstva

Poly(dimetylsiloxán, trimetylsilylsilikát)-kopolymerizát, povidón K90, disiričitan sodný (E223), askorbylpalmitát (E304) a DL- α -tokoferol (E307).

Snímateľná fólia

Priesvitný polyesterový film s fluoropolymérovým povlakom.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Rozlepovacie vrecko v škatuľke: Jednu stranu tvorí kopolymér etylénu (najvnútornejšia vrstva), hliníková fólia, polyetylénový film s nízkou hustotou a papier; druhú stranu tvorí polyetylén (najvnútornejšia vrstva), hliník, kopolymér etylénu a papier.

Súprava na zahájenie liečby obsahuje 28 transdermálnych náplastí, ktoré sú rozdelené v 4 škatuľkách po 7 náplastiach s obsahom liečiva 2 mg, 4 mg, 6 mg a 8 mg a jednotlivivo zatavené vo vreckách.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Náplast' po použití ešte stále obsahuje liečivo. Po odstránení sa má použitá náplast' preložiť napoly lepiacou stranou smerom dovnútra tak, aby matricová vrstva nezostala odkrytá, umiestniť do

pôvodného vrečka a odložiť. Všetky použité aj nepoužité náplasti majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami alebo vrátené do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/05/331/013

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. február 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. január 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

27. 01. 2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>.