

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rotigotine Medical Valley 4 mg/24 timmar depotplåster
Rotigotine Medical Valley 6 mg/24 timmar depotplåster
Rotigotine Medical Valley 8 mg/24 timmar depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Rotigotine Medical Valley 4 mg/24 timmar depotplåster

Varje plåster frisätter 4 mg rotigotin per 24 timmar. Varje plåster på 18,4 cm² innehåller 7,36 mg rotigotin.

Rotigotine Medical Valley 6 mg/24 timmar depotplåster

Varje plåster frisätter 6 mg rotigotin per 24 timmar. Varje plåster på 27,6 cm² innehåller 11,04 mg rotigotin.

Rotigotine Medical Valley 8 mg/24 timmar depotplåster

Varje plåster frisätter 8 mg rotigotin per 24 timmar. Varje plåster på 36,8 cm² innehåller 14,72 mg rotigotin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Depotplåster.

Tunt, av matrixtyp, rektangulärt plåster med rundade hörn.

Rotigotine Medical Valley 4 mg/24 timmar depotplåster

Utsidan av det yttre skiktet är beigefärgad och försedd med texten ”Rotigotine 4 mg/24 h”.

Rotigotine Medical Valley 6 mg/24 timmar depotplåster

Utsidan av det yttre skiktet är beigefärgad och försedd med texten ”Rotigotine 6 mg/24 h”.

Rotigotine Medical Valley 8 mg/24 timmar depotplåster

Utsidan av det yttre skiktet är beigefärgad och försedd med texten ”Rotigotine 8 mg/24 h”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosrekommendationerna motsvarar nominell dos.

Dosering till patienter med Parkinsons sjukdom i tidigt stadium:

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

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

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

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

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

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

Utsättning av behandling

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Rotigotine Medical Valley är till för transdermal användning.

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

Användning och hantering

Varje plåster är förpackat i en dospåse och bör fästas på huden så fort dospåsen har öppnats. Halva skyddsfilmen dras av och den klubbiga sidan av plåstret placeras på och pressas mot huden. Den andra halvan av plåstret viks bakåt och den resterande skyddsfilmen dras av. Den klubbiga sidan av plåstret

bör inte vidröras. Plåstret ska pressas mot huden med handflatan i cirka 30 sekunder så att det fäster ordentligt.

Plåstret bör inte klippas i bitar.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Magnetisk resonanstomografi och elkonvertering

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

Ortostatisk hypotension

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

Synkope

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

Plötsliga sömnattacker och somnolens

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

Störd impulskontroll och andra relaterade störningar

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

Maligt neuroleptiskt syndrom

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

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist

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

Därför rekommenderas nedtrappning av behandlingen (se avsnitt 4.2).

Onormalt tankemönster och beteende

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

Fibroskomplikationer

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

Neuroleptika

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

Oftalmologiska kontroller

Oftalmologiska kontroller bör genomföras regelbundet eller om synrubbningar uppträder.

Värme

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

Reaktioner i applikationsområdet

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

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

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

Perifert ödem

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

Dopaminerga biverkningar

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

Dystoniska reaktioner

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

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

Interaktioner med andra hormonella antikonceptiva har inte undersökts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor, preventivmetoder hos kvinnor

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

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

För information om fertilitetsstudier se avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

Tabell över biverkningar

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

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

Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, yrsel, huvudvärk	Medvetandestörningar, ospecificerade ^a (inklusive synkope, vasovagal synkope, medvetlöshet), dyskinesi ^e , postural yrsel, letargi,		Krampanfall	Framåtböjning av huvudet (dropped head syndrome) ^{c,e}
Ögon			Dimsyn, synnedsättning, fotopsi		
Öron och balansorgan		Vertigo			
Hjärtat		Palpitationer	Förmaksflimmer	Supraventrikulär takykardi	
Blodkärl		Ortostatisk hypotension, hypertension	Hypotension		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hicka			
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Förstoppning, muntorrhet, dyspepsi	Buksmärtor		Diarré ^c
Hud och subkutan vävnad		Erytem, hyperhidros, pruritus	Generaliserad pruritus, hudirritation, kontaktdermatit	Generaliserat hudutslag ^e	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektildysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner på applikations- och instillationsstället ^a (inklusive erytem, pruritus, irritation, utslag, dermatit, vesikler, smärta, eksem, inflammation, svullnad, missfärgning, papler, exfoliering, urtikaria, överkänslighet),	Perifert ödem, asteniska tillstånd ^a (inklusive trötthet, kraftlöshet, sjukdomskänsla)		Irritabilitet	
Undersökningar och		Viktminskning	Ökning av leverenzymmer		

provtagningar			(inklusive ASAT, ALAT, GGT), viktökning, ökad hjärtfrekvens, förhöjt CPK ^d .		
Skador, förgiftningar och behandlings-komplikationer		Falltendens			
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Rabdomyolys ^c

^a Överordnad term

^b Har observerats i öppna studier

^c Har observerats efter godkännandet

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Plötsliga sömnattacker och somnolens

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

Störd impulskontroll

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

Det finns ingen känd antidot vid överdosering av dopaminagonister. Vid misstänkt överdosering ska avlägsnande av plåstret övervägas eftersom tillförseln av den aktiva substansen upphör och rotigotinnivåerna i plasma snabbt sjunker när plåstret har tagits bort. Patienten bör övervakas noga, inklusive hjärtfrekvens, hjärtrytm och blodtryck.

Behandling av överdosering kan kräva allmänna understödande åtgärder för att upprätthålla vitala funktioner. Eftersom rotigotin inte elimineras med dialys, förväntas ingen positiv effekt av dialys. Om det är nödvändigt att avsluta behandlingen med rotigotin ska detta ske gradvis för att förebygga malignt neuroleptiskt syndrom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I den dubbelblinda studien SP515 fick 201 patienter rotigotin, 200 fick pramipexol och 100 patienter fick placebo. Patienterna titrerades till optimal dos rotigotin i steg om 2 mg/24 timmar i veckan med början vid 4 mg/24 timmar, till en maximal dos om 16 mg/24 timmar. I pramipexolgruppen fick patienterna 0,375 mg den första veckan, 0,75 mg den andra veckan och titrerades sedan i steg om 0,75 mg per vecka till optimal dos, upp till maximalt 4,5 mg/dag. Patienterna i vardera behandlingsgruppen kvarstod på behandling i 4 månader. I slutet av underhållsbehandlingen

observerades en förbättring med minst 30 % hos 60 % av de patienter som fick rotigotin, med 67 % hos dem som fick pramipexol och med 35 % av dem som fick placebo (skillnad mellan rotigotin och placebo: 25 %, $KI_{95\%}$ 13%; 36%, skillnad mellan pramipexol och placebo 32 %, $KI_{95\%}$ 21%; 43%, skillnad mellan pramipexol och rotigotin 7 %, $KI_{95\%}$ -2%; 17%). Den genomsnittliga minskningen av "off"-tid var 2,5 timmar i rotigotinarmen, 2,8 timmar i pramipexolarmen och 0,9 timmar i placeboarmen. Alla skillnader mellan aktiv substans och placebo var statistiskt signifikanta.

Ytterligare en multinationell dubbelblind studie (SP889) utfördes på 287 patienter i tidigt eller framskridet stadium av Parkinsons sjukdom med otillfredsställande kontroll av motoriska symtom tidigt på morgonen. 81,5 % av dessa patienter stod samtidigt på levodopabehandling. 190 patienter fick rotigotin och 97 patienter fick placebo. Patienterna titrerades till sina respektive optimala doser av rotigotin och placebo i steg om 2 mg/24 timmar i veckan, med start vid 2 mg/24 timmar och upp till en maximal dos på 16 mg/24 timmar under 8 veckor, följt av en underhållsperiod om 4 veckor. Primära effektvariabler var motorisk funktion tidigt på morgonen, mätt med UPDRS del III, och nattliga sömnstörningar, mätt med den modifierade Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-2). I slutet av underhållsbehandlingen hade den genomsnittliga poängen från UPDRS del III förbättrats med 7,0 poäng hos rotigotinbehandlade patienter (utgångsvärde 29,6) och med 3,9 poäng i placebogruppern (utgångsvärde 32,0). Förbättringen i den genomsnittliga totala poängen från av PDSS-2 var 5,9 (rotigotin, utgångsvärde 19,3) respektive 1,9 poäng (placebo, utgångsvärde 20,5). Behandlingsskillnaderna för båda de primära variablerna var statistiskt signifikanta ($p=0,0002$ och $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Särskilda patientgrupper

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

Nedsatt lever- och njurfunktion

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ytterskikt:

pigmenterad polyetylen aluminiumbelagd polyester, orange tryckfärg

Matrixskikt, innehållande aktiv substans:

tokoferol

paraffin

povidon K90

adhesivt silikon

Skyddsfilm:

polyesterfilm, fluorosilikonbelagd

Täckfilm:
polyesterfilm, fluorosilikonbelagd

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sweden

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4 mg/24 h: 66351
6 mg/24 h: 66352
8 mg/24 h: 66353

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-11-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-28