

16622/2026/01-02-03-04-05

16623/2026/01-02-03-04-05

16624/2026/01-02-03-04-05

16625/2026/01-02-03-04-05

16626/2026/01-02-03-04-05

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kinparlev 1 mg/24 h plasure transdermic
Kinparlev 2 mg/24 h plasure transdermic
Kinparlev 3 mg/24 h plasure transdermic
Kinparlev 4 mg/24 h plasure transdermic
Kinparlev 6 mg/24 h plasure transdermic
Kinparlev 8 mg/24 h plasure transdermic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂKinparlev 1 mg/24 h plasure transdermic

Fiecare plasure eliberează 1 mg rotigotină în 24 de ore. Fiecare plasure de 5,5 cm² conține 2,25 mg rotigotină.

Excipient cu efect cunoscut: metabisulfid de sodiu E223 (0,0013 mg/plasure).

Kinparlev 2 mg/24 h plasure transdermic

Fiecare plasure eliberează 2 mg rotigotină în 24 de ore. Fiecare plasure de 11 cm² conține 4,5 mg rotigotină.

Excipient cu efect cunoscut: metabisulfid de sodiu E223 (0,0025 mg/plasure).

Kinparlev 3 mg/24 h plasure transdermic

Fiecare plasure eliberează 3 mg rotigotină în 24 de ore. Fiecare plasure de 16,5 cm² conține 6,75 mg rotigotină.

Excipient cu efect cunoscut: metabisulfid de sodiu E223 (0,0038 mg/plasure).

Kinparlev 4 mg/24 h plasure transdermic

Fiecare plasure eliberează 4 mg rotigotină în 24 de ore. Fiecare plasure de 22 cm² conține 9,0 mg rotigotină.

Excipient cu efect cunoscut: metabisulfid de sodiu E223 (0,0050 mg/plasure).

Kinparlev 6 mg/24 h plasure transdermic

Fiecare plasure eliberează 6 mg rotigotină în 24 de ore. Fiecare plasure de 33 cm² conține 13,5 mg rotigotină.

Excipient cu efect cunoscut: metabisulfid de sodiu E223 (0,0075 mg/plasure).

Kinparlev 8 mg/24 h plasure transdermic

Fiecare plasure eliberează 8 mg rotigotină în 24 de ore. Fiecare plasure de 44 cm² conține 18,0 mg rotigotină.

Excipient cu efect cunoscut: metabisulfid de sodiu E223 (0,0100 mg/plasure).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Plasture transdermic

Plasture de formă pătrată cu margini rotunjite la colțuri, compus dintr-o folie transparentă supradimensionată cu tăietură tip «kiss cut» perforată pe lățime și o folie de suport de culoare bej cu denumirea și concentrația produsului imprimate cu cerneală neagră; la îndepărtarea foliei transparente, pe folia de suport este vizibil un strat matriceal uniform de culoare clară/translucidă.

Dimensiuni plasture:

1 mg: 34 x 33 mm ± 1 mm

2 mg: 42 x 42 mm ± 1 mm

3 mg: 52 x 49 mm ± 1 mm

4 mg: 56 x 55 mm ± 1 mm

6 mg: 66 x 66 mm ± 1 mm

8 mg: 76 x 75 mm ± 1 mm

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sindromul picioarelor neliniștite

Kinparlev 1 mg/24 h, 2 mg/24 h și 3 mg/24 h plasturi transdermici sunt indicați la adulți pentru tratamentul simptomatic al sindromului picioarelor neliniștite idiopatic (SPN), moderat până la sever.

Boala Parkinson

Kinparlev 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h și 8 mg/24 h plasturi transdermici sunt indicați sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor și simptomelor bolii Parkinson idiopatică, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluție și în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant și apar fluctuații ale efectului terapeutic (fluctuații apărute către sfârșitul intervalului dintre doze sau fluctuații de tip „on-off”).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Recomandările cu privire la doze se referă la doza nominală.

Sindromul picioarelor neliniștite (plasturi transdermici de 1 mg/24 h, 2 mg/24 h și 3 mg/24 h)

Se va începe cu o doză zilnică unică de 1 mg/24 ore. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută săptămânal cu 1 mg/24 ore, până la doza maximă de 3 mg/24 ore. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reconsiderată la fiecare 6 luni.

Boala Parkinson (plasturi transdermici de 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h și 8 mg/24 h)

Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu incipient:

Se va începe cu o doză zilnică unică de 2 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficiente, fără a se depăși însă doza maximă de 8 mg/24 ore. La unii pacienți poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficientă este atinsă după 3 sau 4 săptămâni de tratament și este de 6 mg/24 ore, respectiv 8 mg/24 ore.

Doza maximă este de 8 mg/24 ore.

Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu avansat, care prezintă fluctuații:

Se va începe cu o doză zilnică unică de 4 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficiente, fără a se depăși însă doza maximă de 16 mg/24 ore. La unii pacienți poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficientă este atinsă după 3 până la 7 săptămâni de tratament și este de 8 mg/24 ore, până la o doză maximă de 16 mg/24 ore.

Pentru dozele mai mari de 8 mg/24 ore, se pot utiliza mai mulți plasturi pentru obținerea dozei finale, de exemplu doza de 10 mg/24 ore poate fi obținută prin asocierea unui platur de 6 mg/24 h cu unul de 4 mg/24 h.

Kinparlev se aplică o dată pe zi. Plasturele trebuie aplicat aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Plasturele rămâne fixat pe piele timp de 24 de ore și va fi înlocuit ulterior cu un nou platur, care trebuie aplicat într-un loc diferit.

În cazul în care pacientul uită să aplice plasturele la ora obișnuită sau dacă acesta se dezlipește, se va aplica un alt platur pentru restul zilei respective.

Înteruperea tratamentului

Sindromul picioarelor neliniștite

Înteruperea administrării Kinparlev trebuie realizată treptat. Doza zilnică se va reduce în trepte de câte 1 mg/24 ore; această reducere se face, de preferință, o dată la două zile, până la întreruperea definitivă a utilizării Kinparlev (vezi pct. 4.4). După această procedură, nu s-a observat fenomenul de rebound (agravarea simptomelor, cu o intensitate a acestora mai mare decât cea inițială, după întreruperea tratamentului).

Boala Parkinson

Înteruperea administrării Kinparlev trebuie realizată treptat. Doza zilnică se va reduce în trepte de câte 2 mg/24 ore; această reducere se face, de preferință, o dată la două zile, până la întreruperea definitivă a utilizării Kinparlev (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară modificarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Este necesară precauție în cazul tratării pacienților cu insuficiență hepatică severă, care poate duce la scăderea clearance-ului rotigotinei. Rotigotina nu a fost investigată în cazul acestei categorii de pacienți. În cazul agravării insuficienței hepatice poate fi necesară scăderea dozei.

Insuficiență renală

Nu este necesară modificarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la severă, inclusiv pacienți care necesită dializă. Poate apărea de asemenea acumulare neașteptată de rotigotină în cazul deteriorării acute a funcției renale (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea rotigotinei la copii și adolescenți nu a fost încă stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozajul la copii cu SPN.

Nu există utilizare relevantă a Kinparlev la copiii și adolescenții cu boală Parkinson.

Mod de administrare

Kinparlev este pentru uz transdermic.

Plasturele se aplică pe pielea curată, uscată, perfect sănătoasă de pe abdomen, coapsă, șold, flanc, umăr sau de pe partea superioară a brațului. Se va evita aplicarea unui nou plastru în același loc, în decurs de 14 zile. Kinparlev nu trebuie aplicat în zonele în care pielea este înroșită, iritată sau prezintă leziuni (vezi pct. 4.4).

Utilizare și manipulare

Fiecare plastru este ambalat într-un plic și se aplică imediat după deschiderea acestuia. Se îndepărtează jumătate din folia de deschidere, iar partea adezivă se aplică pe piele, apăsând puternic. După aceasta, plasturele se îndoaie și se îndepărtează a doua porțiune a foliei de deschidere. Partea adezivă a plasturei nu trebuie atinsă. Plasturele trebuie apăsate puternic cu palma timp de aproximativ 30 secunde, pentru a asigura o adeziune fermă la piele.

Plasturele nu trebuie tăiate în bucăți.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.
Imagistică prin rezonanță magnetică sau cardioversie (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La un pacient cu boală Parkinson la care afecțiunea este insuficient controlată de tratamentul cu rotigotină, înlocuirea acesteia cu un alt agonist al dopaminei poate oferi beneficii suplimentare (vezi pct. 5.1).

Ambele indicații:

Proceduri de imagistică prin rezonanță magnetică și cardioversie

Stratul de suport al plasturei Kinparlev conține aluminiu. Pentru evitarea arsurilor cutanate, plasturele trebuie îndepărtate, în cazul în care pacientul trebuie să se supună procedurilor de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau de cardioversie.

Hipotensiune arterială ortostatică

Se știe că agonistii dopaminei afectează reglarea sistemică a tensiunii arteriale, ceea ce determină hipotensiune arterială posturală/ortostatică. Astfel de evenimente au fost observate și în timpul tratamentului cu rotigotină, dar incidența lor a fost similară celei observate la pacienții tratați cu placebo.

Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului, datorită riscului general de hipotensiune arterială ortostatică asociat tratamentului dopaminergic.

Sincopa

A fost observată apariția sincopei în studiile clinice cu rotigotină, la o rată de apariție ce a fost similară celei observate la pacienții tratați cu placebo. Întrucât pacienții cu boli cardiovasculare semnificative clinic au fost excluși din aceste studii, pacienții cu boli cardiovasculare severe trebuie să fie întrebați despre simptome cum sunt sincopa și pre-sincopa.

Episoade de somn cu instalare bruscă și somnolența

Rotigotina a fost asociată cu somnolență și cu episoade de somn cu instalare bruscă, mai ales la pacienții cu boala Parkinson. A fost raportată apariția episoadelor de somn cu instalare bruscă în timpul activităților zilnice, în unele cazuri fără a fi precedate de semne prodromale. Medicii curanți trebuie să reevalueze în mod continuu pacienții, pentru a depista eventuala apariție a torporii sau somnolenței, deoarece este posibil ca pacienții să nu realizeze existența unor asemenea probleme până în momentul în care sunt întrebați direct. În asemenea situații, trebuie evaluată cu atenție necesitatea reducerii dozei sau a întreruperii definitive a tratamentului.

Tulburări ale controlului impulsurilor și alte tulburări conexe

Pacienții trebuie să fie monitorizați în mod regulat în ce privește dezvoltarea de tulburări ale controlului impulsurilor și tulburări conexe care includ sindromul de dereglare a dopaminei. Pacienților și celor care îi au în grijă trebuie să li se atragă atenția că la pacienții tratați cu agonști ai dopaminei, inclusiv rotigotină, pot apărea simptome comportamentale ale tulburărilor controlului impulsurilor, incluzând dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, cheltuirea sau cumpărarea compulsivă, hiperfagia bulimică și alimentația compulsivă. La unii pacienți, a fost observat sindromul de dereglare a dopaminei în timpul tratamentului cu rotigotină. Dacă apar asemenea simptome, trebuie luată în considerație reducerea dozelor/întreruperea treptată a tratamentului.

Sindrom neuroleptic malign

La întreruperea bruscă a tratamentului dopaminergic au fost raportate simptome care sugerează un sindrom neuroleptic malign. De aceea, se recomandă reducerea treptată a dozei (vezi pct. 4.2).

Sindromul de sevraj la întreruperea tratamentului cu agonist dopaminergic

La întreruperea bruscă a tratamentului cu dopaminergice au fost raportate simptome care sugerează sindromul de sevraj la întreruperea tratamentului cu agonist dopaminergic (de exemplu, durere, oboseală, depresie, transpirație și anxietate) astfel, se recomandă reducerea treptată a dozei de tratament (vezi pct. 4.2).

Tulburări de gândire și de comportament

Au fost raportate tulburări de gândire și de comportament ce pot consta într-o varietate de manifestări, inclusiv ideeație paranoidă, iluzii, halucinații, confuzie, comportament de tip psihotic, dezorientare, comportament agresiv, agitație și delir.

Complicații de natură fibroasă

Au fost raportate cazuri de fibroză retroperitoneală, infiltrate pulmonare, revărsat pleural, îngroșare a pleurei, pericardită și valvulopatie cardiacă la unii pacienți tratați cu agonști dopaminergici derivați din secura cornută (ergot). Aceste afecțiuni se pot ameliora la întreruperea administrării medicamentului, însă nu întotdeauna se obține remisiunea lor completă.

Deși se consideră că aceste reacții adverse se datorează nucleului ergolinic al acestor substanțe, nu se cunoaște dacă ele nu pot fi provocate și de alți agonști ai dopaminei, care nu sunt derivați din secura cornută.

Neuroleptice

Pacienților care utilizează agonști ai dopaminei nu trebuie să li se administreze ca antiemetice medicamente neuroleptice (vezi și pct. 4.5).

Examinare oftalmologică

Se recomandă efectuarea unui examen oftalmologic la intervale regulate sau în cazul apariției tulburărilor de vedere.

Expunerea la căldură

Zona cutanată în care se află plasturele nu trebuie expusă la căldură (expunere excesivă la soare, perne electrice și alte surse de căldură, cum ar fi sauna, băile fierbinți).

Reacții la locul aplicării plasturelui

La locul aplicării plasturelui pot apărea reacții cutanate, care de regulă sunt de intensitate mică sau medie. Se recomandă schimbarea zilnică a locului de aplicare (de exemplu de la partea dreaptă la cea stângă și de la partea superioară la cea inferioară a corpului). Nu trebuie să se folosească același loc de aplicare în decurs de 14 zile. Dacă reacțiile apărute la locul de aplicare durează mai mult de câteva zile sau sunt persistente, dacă acestea se agravează sau dacă reacția cutanată se extinde și dincolo de locul de aplicare, trebuie evaluat cu atenție raportul risc/beneficiu pentru pacientul respectiv.

Dacă în urma aplicării plasturelui transdermic apare o erupție cutanată tranzitorie sau o iritație, trebuie evitată expunerea directă a zonei respective la soare până la vindecarea pielii, deoarece expunerea la soare poate determina schimbarea culorii pielii.

Apariția unei reacții cutanate generalizate (de exemplu erupție cutanată tranzitorie de tip alergic, inclusiv erupție eritematoasă, maculară, papulară sau prurit) în asociere cu utilizarea de Kinparlev impune întreruperea definitivă a tratamentului.

Edem periferic

În studiile clinice, la pacienții cu boală Parkinson, frecvența de apariție a edemelor periferice s-a menținut la valoarea de aproximativ 4 %, raportată în decursul intervalului de 6 luni, și pe întreaga perioadă de observație de 36 luni. Edemul periferic a fost observat, de asemenea, în studiile clinice efectuate la pacienți diagnosticați cu sindromul picioarelor neliniștite.

Observate la pacienții cu boala Parkinson:

Reacții adverse dopaminergice

Incidența unora dintre reacțiile adverse de tip dopaminergic, cum sunt halucinațiile, dischinezia și edemul periferic este, în general, mai mare în cazul administrării în asociere cu L-dopa la pacienții cu boală Parkinson. Acest lucru trebuie avut în vedere în cazul prescrierii rotigotinei.

Reacții distonice

S-au raportat ocazional reacții distonice, incluzând distonie, postură anormală, torticolis și pleurotonus (sindrom Pisa) la pacienții cu boala Parkinson în urma inițierii sau creșterii treptate a dozei de rotigotină. Cu toate că reacțiile distonice pot fi un simptom al bolii Parkinson, simptomele unora dintre acești pacienți s-au ameliorat după reducerea dozei sau încetarea administrării rotigotinei. Dacă apare o reacție distonică, trebuie analizată schema de medicație dopaminergică și trebuie luată în considerare ajustarea dozei de rotigotină.

Observate la pacienții cu sindromul picioarelor neliniștite

Accentuarea simptomatologiei

Poate să apară accentuarea simptomatologiei. Accentuarea semnifică debut mai precoce al simptomelor în cursul serii (sau chiar după-amiaza), creșterea severității simptomelor și extinderea simptomelor la alte părți ale corpului. În studiile clinice pe termen lung cu rotigotină, majoritatea

episoadelor de accentuare a simptomatologiei au apărut în primul și al doilea an de tratament. Doze mai mari decât dozele aprobate pentru SPN trebuie evitate deoarece acest lucru poate duce la rate mai mari de accentuare a simptomatologiei (vezi pct 5.1).

Excipienți

Kinparlev conține metabisulfid de sodiu E223 care poate provoca rar reacții de hipersensibilitate grave și bronhospasm.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Având în vedere faptul că rotigotina este un agonist al dopaminei, se presupune că antagoniștii dopaminei, cum ar fi neurolepticele (de exemplu fenotiazinele, butirofenonele, tioxantenele) sau metoclopramida pot diminua eficacitatea rotigotinei; de aceea, administrarea concomitentă trebuie evitată. Ca urmare a posibilelor efecte cumulative, se recomandă prudență în cazul în care pacienții utilizează medicamente sedative sau alte medicamente deprimante ale SNC (sistemul nervos central) (de exemplu benzodiazepine, antipsihotice, antidepressive) sau alcool etilic în asociere cu rotigotina.

Administrarea concomitentă de L-dopa și carbidopa împreună cu rotigotina nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii rotigotinei, iar rotigotina nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii L-dopa și carbidopa.

Administrarea concomitentă de domperidonă și rotigotină nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii rotigotinei.

Administrarea concomitentă de omeprazol (inhibitor al CYP2C19), în doze de 40 mg/zi, nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii și metabolizării rotigotinei la voluntarii sănătoși.

Rotigotina poate intensifica reacția adversă dopaminergică determinată de L-dopa și poate provoca și/sau exacerba o diskinezie preexistentă; acest fenomen a fost descris și pentru alți agonști ai dopaminei.

Administrarea concomitentă de rotigotină (3 mg/24 ore) nu a influențat farmacocinetica și farmacodinamia contraceptivelor orale (0,03 mg etinilestradiol, 0,15 mg levonorgestrel). Nu au fost investigate interacțiunile cu alte forme de contracepție hormonală.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil, metode contraceptive la femei

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze mijloace contraceptive adecvate pentru a preveni apariția sarcinii în timpul tratamentului cu rotigotină.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea rotigotinei la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu indică niciun fel de efecte teratogene la șobolani și iepuri, dar a fost observată embrio-toxicitatea la șobolani și la șoareci, la doze toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Rotigotina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Întrucât la om rotigotina reduce secreția de prolactină, se poate prevedea o inhibiție a secreției lactate. Studiile efectuate la șobolani au demonstrat că rotigotina și/sau metabolitul(ți) acesteia este(sunt) excretat(ți) în laptele matern. Datorită absenței datelor la om, în timpul tratamentului cu rotigotină alăptarea trebuie întreruptă.

Fertilitatea

Pentru informații legate de studiile asupra fertilității, vezi pct. 5.3.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rotigotina poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pacienții tratați cu rotigotină, care prezintă somnolență și/sau episoade de somn cu instalare bruscă, trebuie sfătuiți ca, până la dispariția acestor episoade și a somnolenței, să nu conducă vehicule sau să nu se angajeze în activități (precum folosirea utilajelor) în care reducerea vigilenței îi poate expune, pe ei sau alte persoane, unor riscuri de vătămare gravă sau de deces (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

4.8 Reacții adverse

Sindromul picioarelor neliniștite

Rezumatul profilului de siguranță

Pe baza analizei tuturor studiilor clinice controlate placebo, care au cuprins în total 748 de pacienți tratați cu rotigotină și 214 pacienți tratați cu placebo, s-a observat că 65,5 % dintre pacienții tratați cu rotigotină și 33,2 % dintre pacienții tratați cu placebo au raportat cel puțin o reacție adversă.

La începutul tratamentului, pot apărea reacții adverse de tip dopaminergic, cum ar fi greața și vărsăturile. Acestea sunt, de regulă, ușoare sau moderate ca intensitate și au caracter tranzitoriu, chiar dacă se continuă tratamentul.

Reacțiile adverse la medicament (RAM), raportate la peste 10 % dintre pacienții tratați cu rotigotină, sunt greață, reacții la locul de aplicare, stări de tip astenic și cefalee.

În studiile în care locurile de aplicare au fost variate, în conformitate cu instrucțiunile din RCP și din prospect, 34,2 % dintre cei 748 pacienți care au folosit rotigotină au avut reacții la locul de aplicare. Cele mai multe reacții la nivelul locului de aplicare au fost de intensitate mică sau medie, s-au limitat la zonele de aplicare și au determinat întreruperea definitivă a tratamentului la 7,2 % din totalul pacienților tratați cu rotigotină.

Rata de întrerupere a tratamentului

Rata de întrerupere a tratamentului a fost studiată în 3 studii clinice, pe o perioadă de până la 3 ani. Procentul de subiecți care a întrerupt tratamentul a fost de 25 -38 % în primul an, 10 % în al doilea an și 11 % în al treilea an. Trebuie efectuată evaluarea periodică a eficacității și siguranței, incluzând accentuarea simptomatologiei.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următorul tabel prezintă o sinteză a reacțiilor adverse la medicament, înregistrate în baza de date a studiilor menționate anterior efectuate la pacienți cu sindrom al picioarelor neliniștite și provenite din experiența după punerea pe piață. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea frecvenței de apariție (număr de pacienți care pot prezenta reacția adversă), folosindu-se următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Cu frecvență necunoscută |
|--|-------------------------|---|---|--|---|
| Tulburări ale sistemului imunitar | | Hipersensibilitate, care poate include angioedem, edem al limbii și al buzelor | | | |
| Tulburări psihice | | Somn cu debut brusc/episoade de somn cu instalare bruscă, tulburări ale libidoului ^a (inclusiv hipersexualitate, creșterea libidoului), insomnie, tulburări de somn, vise neobișnuite, tulburări ale controlului impulsurilor ^{a,d} (inclusiv dependență patologică de jocuri de noroc, stereotipie/manifestări compulsive, hiperfagie bulimică/tulburări de alimentație ^b cumpărături compulsive ^c) | Tulburări obsesiv-compulsive, agitație ^d | Comportament agresiv/agresivitate ^b , dezorientare ^d | Sindromul dereglării dopaminei ^c , tulburări de percepție ^e (inclusiv halucinații, halucinații vizuale, halucinații auditive, iluzii), coșmar ^e , paranoia ^e , stare de confuzie ^e , tulburări psihotice ^e , iluzii ^e , delir ^e |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee | Somnolență | | | Amețeli ^e , tulburări de conștiință NEC ^e (inclusiv sincopă, sincopă vasovagală, pierderea conștiinței), diskinezie ^e , amețeli posturale ^e , |

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Cu frecvență necunoscută |
|--|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------|---|
| | | | | | letargie ^e , convulsii ^e |
| Tulburări oculare | | | | | Vedere încețoșată ^e , deficiențe vizuale ^e , fotopsie ^e |
| Tulburări acustice și vestibulare | | | | | Vertij ^e |
| Tulburări cardiace | | | | | Palpitații ^e , fibrilație atrială ^e , tahicardie supraventriculară ^e |
| Tulburări vasculare | | Hipertensiune arterială | Hipotensiune arterială ortostatică | | Hipotensiune arterială ^e |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | | | | Sughiț ^e |
| Tulburări gastro-intestinale | Greață | Vărsături, dispepsie | | | Constipație ^e , xerostomie ^e , dureri abdominale ^e , diaree ^e |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | Prurit | | | Eritem ^e , hiperhidroză ^e , prurit generalizat ^e , iritarea pielii ^e , dermatite de contact ^e , erupții cutanate generalizate ^e |

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Cu frecvență necunoscută |
|--|---|-------------------------------|----------------------------|-------------|---|
| Tulburări ale aparatului genital și sânului | | | | | Disfuncție erectilă ^e |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Reacții la nivelul locului de aplicare și instilare ^a (inclusiv eritem, prurit, iritație, erupție cutanată tranzitorie, dermatită, vezicule, durere, eczemă, inflamație, edem, modificări de culoare, papule, exfoliere, urticarie, hipersensibilitate), stări de tip astenic ^a (inclusiv fatigabilitate, astenie, stare generală de rău) | Iritabilitate, edem periferic | | | |
| Investigații diagnostice | | | | | Scădere în greutate ^e , creștere a valorilor plasmatiche ale enzimelor hepatice ^e (inclusiv ASAT, ALAT, GGT), creștere în greutate ^e , |

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Cu frecvență necunoscută |
|--|-------------------------|------------------|----------------------------|-------------|--|
| | | | | | creșterea a frecvenței cardiace ^e , creșterea valorilor creatin-fosfokinazei ^{d,e} (CPK) |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | | | | | Cădere ^e |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | | | | Rabdomioliză ^c |

^a Termen de nivel superior de clasificare în sistemul MedDRA

^b Observate în studii deschise

^c Observate după punerea pe piață

^d Observate în baza de date a studiilor dublu-orb, controlate placebo, din 2011

^e Observate în studiile efectuate la pacienți cu boală Parkinson

Boala Parkinson

Rezumatul profilului de siguranță

Pe baza analizei tuturor studiilor clinice controlate placebo, care au cuprins în total 1 307 pacienți tratați cu rotigotină și 607 pacienți tratați cu placebo, s-a observat că 72,5 % dintre pacienții tratați cu rotigotină și 58,0 % dintre pacienții tratați cu placebo au raportat cel puțin o reacție adversă.

La începutul tratamentului, pot apărea reacții adverse de tip dopaminergic, cum ar fi greața și vărsăturile. Acestea sunt, de regulă, ușoare sau moderate ca intensitate și au caracter tranzitoriu, chiar dacă se continuă tratamentul.

Reacțiile adverse la medicament (RAM), raportate la peste 10 % dintre pacienții tratați cu plasturele transdermice cu rotigotină, sunt greață, vărsături, reacții la locul de aplicare, somnolență, amețeli și cefalee.

În studiile în care locurile de aplicare au fost variate, în conformitate cu instrucțiunile din RCP și din prospect, 35,7 % dintre cei 830 pacienți care au folosit plasturele transdermice cu rotigotină au avut reacții la locul de aplicare. Cele mai multe reacții la nivelul locului de aplicare au fost de intensitate mică sau medie și s-au limitat la zonele de aplicare; ele au determinat întreruperea definitivă a tratamentului doar la 4,3 % din totalul pacienților tratați cu rotigotină.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următorul tabel prezintă o sinteză a reacțiilor adverse la medicament, înregistrate în studiile

consolidate menționate anterior efectuate la pacienți cu boala Parkinson și provenite din experiența după punerea pe piață. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea frecvenței de apariție (număr de pacienți care pot prezenta reacția adversă), folosindu-se următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Cu frecvență necunoscută |
|--|-------------------------|---|---|--|---|
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | Hipersensibilitate, care poate include angioedem, edem al limbii și al buzelor | | |
| Tulburări psihice | | Tulburări de percepție ^a (inclusiv halucinații, halucinații vizuale, halucinații auditive, iluzii), insomnie, tulburări ale somnului, coșmaruri, vise neobișnuite, tulburări ale controlului impulsurilor ^a (inclusiv dependență patologică de jocuri de noroc, stereotipie/manifestări compulsive, hiperfagie bulimică/tulburări de alimentație ^b , cumpărături compulsive ^c) | Somn cu debut brusc/episoade de somn cu instalare bruscă, paranoia, tulburări ale apetitului sexual ^a (inclusiv hipersexualitate, creșterea libidoului), stare confuzională, dezorientare ^d , agitație ^d | Tulburări de tip psihotic, tulburări obsesiv-compulsive, comportament agresiv/agresivitate ^b , iluzii ^d , delir ^d | Sindromul dereglării dopaminei ^c |

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Cu frecvență necunoscută |
|--|------------------------------|--|---|-------------------------------|--|
| Tulburări ale sistemului nervos | Somnolență, amețeli, cefalee | Tulburări ale stării de conștiență NEC ^a (inclusiv sincopă, sincopă vasovagală, pierderea conștienței), diskinezie, amețeli posturale, letargie | | Convulsii | Sindromul capului căzut ^{c,e} |
| Tulburări oculare | | | Vedere încețoșată, deficiențe vizuale, fotopsie | | |
| Tulburări acustice și vestibulare | | Vertij | | | |
| Tulburări cardiace | | Palpitații | Fibrilație atrială | Tahicardie supraventriculară | |
| Tulburări vasculare | | Hipotensiune arterială ortostatică, hipertensiune arterială | Hipotensiune arterială | | |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | Sughiț | | | |
| Tulburări gastro-intestinale | Greață, vărsături, | Constipație, xerostomie, dispepsie, | Durere abdominală | | Diaree ^c |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | Eritem, hiperhidroză, prurit | Prurit generalizat, iritație cutanată, dermatită de contact | Erupție cutanată generalizată | |

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Cu frecvență necunoscută |
|--|---|---|--|---------------|---------------------------------|
| Tulburări ale aparatului genital și sânului | | | Disfuncție erectilă | | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Reacții la nivelul locului de administrare și instilare ^a (inclusiv eritem, prurit, iritație, erupție cutanată tranzitorie, dermatită, vezicule, durere, eczemă, inflamație, edem, modificarea culorii pielii, papule, exfoliere, urticarie, hipersensibilitate) | Edeme periferice, stări de tip astenic ^a (inclusiv oboseală, astenie, stare generală de rău) | | Iritabilitate | |
| Investigații diagnostice | | Scădere în greutate,) | Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (inclusiv ASAT, ALAT, GGT), creștere în greutate, creștere a frecvenței cardiace, creșterea valorilor creatin-fosfokinazei ^d (CPK) | | |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | | Cădere | | | |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | | | | Rabdomioliză ^c |

^aTermen de nivel superior de clasificare în sistemul MedDRA

^b Observate în studii deschise

^c Observate după punerea pe piață

^d Observate în 2011 în baza de date a studiilor dublu-orb, controlate placebo

^e Observat numai la pacienți cu boala Parkinson

Ambele indicații

Descrierea anumitor reacții adverse

Episoade de somn cu instalare bruscă și somnolență

Administrarea de rotigotină a fost asociată cu somnolență, inclusiv somnolență diurnă excesivă, și cu episoade de somn cu instalare bruscă. În cazuri izolate, „instalarea bruscă a somnului” a survenit în timpul conducerii vehiculelor și a determinat accidente rutiere (vezi și pct. 4.4 și 4.7).

Tulburări în conducerea impulsurilor

La pacienții tratați cu agoniști ai dopaminei, inclusiv rotigotină, pot apărea dependență patologică de jocuri de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitate, cheltuire sau cumpărare compulsivă, hiperfagie bulimică și alimentație compulsivă (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Reacțiile adverse cel mai probabil să apară sunt cele legate de profilul farmacodinamic al unui agonist al dopaminei, incluzând greață, vărsături, hipotensiune arterială, mișcări involuntare, halucinații, confuzie, convulsii și alte semne de stimulare centrală dopaminergică.

Management

Nu se cunoaște niciun antidot pentru supradozajul cu agoniști ai dopaminei. În cazul în care se suspectează un supradozaj, trebuie avută în vedere îndepărtarea plasturei(rilor) terapeutic(i) deoarece după îndepărtarea plasturei (rilor) transferul de substanță activă este oprit iar concentrațiile plasmatice de rotigotină scad rapid. Pacientul trebuie supravegheat îndeaproape, monitorizarea incluzând frecvența și ritmul cardiac, precum și tensiunea arterială. Tratamentul supradozajului poate necesita măsuri generale de susținere, pentru menținerea funcțiilor vitale. Nu se preconizează obținerea unui efect benefic prin dializă deoarece rotigotina nu este dializabilă.

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu rotigotină, aceasta trebuie să se facă treptat pentru a preveni sindromul neuroleptic malign.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiparkinsoniene, agoniști ai dopaminei; codul ATC:N04BC09

Rotigotina este un agonist non-ergolinic al dopaminei, utilizat pentru tratamentul semnelor și simptomelor bolii Parkinson și al sindromului picioarelor neliniștite.

Mecanism de acțiune

Se consideră că efectul benefic al rotigotinei în boala Parkinson decurge din activarea receptorilor D3, D2 și D1 localizați cerebral la nivelul nucleului caudat și a putamenului.

Nu se cunoaște mecanismul exact de acțiune al rotigotinei ca tratament în sindromul picioarelor neliniștite. Se consideră că rotigotina își exercită acivitatea în principal prin receptorii dopaminei.

Efecte farmacodinamice

În ceea ce privește activitatea la nivelul diferitelor subtipuri de receptori și distribuția acestora la nivel cerebral, rotigotina este un agonist al receptorilor D2 și D3 dar acționează, de asemenea, și asupra receptorilor D1, D4 și D5. În cazul receptorilor non-dopaminergici, rotigotina a demonstrat antagonism pentru $\alpha 2B$ și agonism pentru receptorii 5HT1A, dar nicio activitate asupra receptorului 5HT2B.

Eficacitate și siguranță clinică

Studii clinice în sindromul picioarelor neliniștite

Eficacitatea rotigotinei a fost evaluată în cinci studii clinice controlate placebo la peste 1 400 de pacienți cu sindrom al picioarelor neliniștite (SPN) idiopatic. Eficacitatea a fost demonstrată în studiile clinice controlate la pacienți tratați pe o perioadă de până la 29 de săptămâni. Efectul s-a menținut pe o perioadă de 6 luni.

Modificările față de momentul inițial ale Scalei Internaționale de evaluare a SPN (International RLS Rating Scale – IRLS) și punctului 1 CGI (severitatea bolii) au reprezentat parametrii principali de evaluare a eficacității. S-au observat diferențe semnificative statistic pentru ambele criterii principale de evaluare pentru dozele de 1 mg/24 de ore, 2 mg/24 de ore și 3 mg/24 de ore comparativ cu placebo. După 6 luni de tratament de întreținere la pacienții cu SPN moderat sau sever, scorul IRLS inițial s-a ameliorat de la 30,7 la 20,7 în cazul placebo și de la 30,2 la 13,8 în cazul rotigotinei. Diferența medie ajustată a fost de -6,5 puncte (ÎI 95% -8,7; -4,4, $p < 0,0001$). Ratele de răspuns CGI-I (mult îmbunătățit, foarte mult îmbunătățit) au fost de 43% și 67,5% pentru placebo și respectiv rotigotină (diferența 24,5% ÎI 95%: 14,2%; 34,8%, $p < 0,0001$).

Într-un studiu controlat placebo cu durată de 7 săptămâni au fost investigați parametrii polisomnografici. Rotigotina a redus semnificativ indicele de mișcare periodică a membrelor (PLMI – periodic limb movement index) de la 50,9 la 7,7 comparativ cu placebo, de la 37,4 la 32,7 ($p < 0,0001$).

Accentuarea simptomatologiei

În două studii dublu-orb, controlate placebo, cu durata de 6 luni, accentuarea simptomatologiei semnificative clinic a fost observată la 1,5% dintre pacienții tratați cu rotigotină, comparativ cu 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În două studii clinice de monitorizare deschise, rata accentuării simptomatologiei semnificative clinic a fost de 2,9%, la sfârșitul celor 12 luni de tratament. Niciunul dintre acești pacienți nu a întrerupt tratamentul din cauza accentuării simptomatologiei. Într-un studiu clinic deschis cu durata de 5 ani, accentuarea simptomatologiei a apărut la 11,9% dintre

pacienții tratați cu dozele aprobate pentru sindromul picioarelor neliniștite (1-3 mg/24 ore) și a fost considerată semnificativă clinic în 5,1% dintre cazuri. În acest studiu, majoritatea episoadelor de accentuare a simptomatologiei a apărut în primul și al doilea an de tratament. În plus, în acest studiu a fost de asemenea utilizată o doză mai mare, de 4 mg/24 ore, care este neaprobata în tratamentul sindromului picioarelor neliniștite și ea a dus la rate mai mari de accentuare a simptomatologiei.

Studii clinice în boala Parkinson

Eficacitatea rotigotinei în tratarea semnelor și simptomelor bolii Parkinson idiopatice a fost evaluată în cadrul unui program multinațional de dezvoltare a medicamentului, care a constat din patru studii principale, randomizate, controlate placebo, cu design paralel, dublu-orb și trei studii care investighează aspecte specifice ale bolii Parkinson.

Două studii pivot (SP512 Partea I și SP513 Partea I) investigând eficacitatea administrării de rotigotină în tratarea semnelor și simptomelor bolii Parkinson idiopatice au fost efectuate la pacienți cărora nu li s-a administrat un tratament concomitent cu un agonist al dopaminei; în plus, acești pacienți fie nu au fost tratați niciodată cu L-dopa, fie au fost tratați cu L-dopa pe o durată ≤6 luni. Principalii parametri de evaluare a rezultatelor i-au reprezentat scorurile pentru componenta Activități Curente (*Activities of Daily Living, ADL*) (Partea II) și componenta Examinare Motorie (*Motor Examination*) (Partea III) ale Scalei Unificate de Clasificare a Bolii Parkinson (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS*).

Eficacitatea a fost evaluată în funcție de răspunsul pacientului la tratament; s-au avut în vedere îmbunătățirea ratei de răspuns la tratament și ameliorarea punctajului obținut pentru scorurile componentelor ADL și Examinare Motorie (UPDRS partea II+III).

În cadrul unui studiu dublu-orb SP512 Partea I, la 177 pacienți s-a administrat rotigotină și la 96 pacienți s-a administrat placebo. Dozele optime de rotigotină sau de placebo au fost atinse în mod treptat, prin creșteri cu câte 2 mg/24 ore pe săptămână; doza inițială a fost de 2 mg/24 ore, iar doza maximă de 6 mg/24 ore. Pacienții din fiecare grup au continuat tratamentul cu doza optimă timp de 6 luni.

La sfârșitul acestui tratament de întreținere, la 91 % dintre pacienții din grupul la care s-a administrat rotigotină, doza optimă a fost egală cu doza maximă admisă, și anume 6 mg/24 ore. A fost observată o ameliorare cu 20% la 48% dintre pacienții cărora li s-a administrat rotigotină și la 19% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (diferență 29%, $\hat{I}_{95\%}$ 18% - 39%, $p < 0,0001$). În cazul rotigotinei, valoarea medie a ameliorării scorului UPDRS (Părțile II+III) a fost de - 3,98 puncte (valori inițiale de 29,9 puncte), în vreme ce la grupul tratat cu placebo s-a observat o agravare cu 1,31 puncte (valori inițiale de 30,0 puncte). Diferența a fost de 5,28 puncte și a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0,0001$).

În cadrul unui al doilea studiu dublu-orb SP513 Partea I, la 213 pacienți s-a administrat rotigotină, la 227 s-a administrat ropinirol și la 117 pacienți s-a administrat placebo. Dozele optime de rotigotină au fost atinse în mod treptat, în decurs de 4 săptămâni, prin creșteri cu câte 2 mg/24 ore pe săptămână; doza inițială a fost de 2 mg/24 ore, iar doza maximă de 8 mg/24 ore. La grupul la care s-a administrat ropinirol, doza optimă a fost atinsă în decurs de 13 săptămâni; doza maximă a fost de 24 mg/zi.

Pacienții din fiecare grup au continuat tratamentul timp de 6 luni.

La sfârșitul acestui tratament de întreținere, la 92 % dintre pacienții din grupul la care s-a administrat rotigotină, doza optimă a fost egală cu doza maximă admisă, și anume 8 mg/24 ore. A fost observată o ameliorare cu 20 % la 52 % dintre pacienții cărora li s-a administrat rotigotină, la 68% dintre pacienții cărora li s-a administrat ropinirol și la 30 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (diferența dintre rotigotină și placebo 21,7%, $\hat{I}_{95\%}$ 11,1% ; 32,4%, diferența dintre ropinirol și placebo 38,4%, $\hat{I}_{95\%}$ 28,1% ; 48,6%, diferența dintre ropinirol și rotigotină 16,6%, $\hat{I}_{95\%}$ 7,6% ; 25,7%). Valoarea medie a ameliorării scorului UPDRS (Părțile II+III) a fost de 6,83 puncte (valori inițiale de 33,2 puncte) la grupul tratat cu rotigotină, de 10,78 puncte la grupul tratat cu ropinirol (valori inițiale de 32,2 puncte) și de 2,33 puncte la grupul tratat cu placebo (valori inițiale de 31,3 puncte). Toate diferențele dintre tratamentele active și placebo au fost semnificative din punct de vedere statistic. Acest studiu nu a reușit să demonstreze non-

inferioritatea rotigotinei față de ropinirol.

Într-un studiu ulterior (SP824), deschis, multicentric, multinațional, au fost studiate tolerabilitatea comutării pentru perioada de peste noapte de la ropinirol, pramipexol sau cabergolină la platurile transdermice cu rotigotină și efectele sale asupra simptomelor la subiecții cu boală Parkinson idiopatică. 116 pacienți au fost trecuți de la tratamentul oral anterior la până la 8 mg/24 h rotigotină; printre aceștia s-au aflat 47 care fuseseră tratați cu ropinirol până la 9 mg/zi, 47 care fuseseră tratați cu pramipexol până la 2 mg/zi și 22 care fuseseră tratați cu cabergolină până la 3 mg/zi. Comutarea la rotigotină a fost fezabilă, ajustarea minoră a dozei (mediana 2 mg/24 h) fiind necesară doar la doi pacienți care au schimbat tratamentul de la ropinirol, 5 pacienți de la pramipexol și 4 pacienți de la cabergolină. Au fost observate ameliorări ale scorurilor UPDRS, Părțile I-IV. Profilul de siguranță a fost nemodificat față de cel observat în studiile anterioare.

Într-un studiu deschis (SP825), randomizat, efectuat la pacienți cu boală Parkinson în stadiu incipient, 25 de pacienți au fost randomizați pentru tratamentul cu rotigotină și 26 la cel cu ropinirol. În ambele grupuri tratamentul a fost ajustat până la doza optimă sau maximă de 8 mg/24 ore sau, respectiv, 9 mg/zi. Ambele tratamente au demonstrat ameliorări ale funcției motorii dimineața devreme și ale somnului. Simptomele motorii (UPDRS, Partea III) s-au ameliorat cu $6,3 \pm 1,3$ puncte la pacienții tratați cu rotigotină și cu $5,9 \pm 1,3$ puncte la grupul tratat cu ropinirol, după 4 săptămâni de tratament de întreținere. Somnul (PDSS) s-a ameliorat cu $4,1 \pm 13,8$ puncte pentru pacienții tratați cu rotigotină și cu $2,5 \pm 13,5$ puncte pentru pacienții tratați cu ropinirol. Profilul de siguranță a fost comparabil, cu excepția reacțiilor la locul de aplicare.

În studiile SP824 și SP825 efectuate după studiul comparativ inițial, s-a demonstrat că rotigotina și ropinirolul la doze echivalente au eficacitate comparabilă.

Au fost efectuate **două studii clinice pivot suplimentare (SP650DB și SP515)**, în care pacienților li s-a administrat un tratament concomitent cu levodopa. Principalul parametru de evaluare a rezultatelor a fost reprezentat de reducerea intervalului „off” (ore). Eficacitatea a fost evaluată în funcție de răspunsul pacientului la tratament; s-a avut în vedere ameliorarea absolută și individuală a intervalului „off”.

În cadrul unui studiu dublu-orb SP650DB, la 113 pacienți s-a administrat rotigotină până la o doză maximă de 8 mg/24 ore, la 109 pacienți s-a administrat rotigotină până la o doză maximă de 12 mg/24 ore, iar la 119 pacienți s-a administrat placebo. Dozele optime de rotigotină sau placebo au fost atinse în mod treptat, prin creșteri cu câte 2 mg/24 ore; doza inițială a fost de 4 mg/24 ore. Pacienții din fiecare grup au continuat tratamentul cu doza optimă timp de 6 luni. La sfârșitul acestui tratament de întreținere, a fost observată o ameliorare cu cel puțin 30% la 57% și la 55% dintre pacienții cărora li s-a administrat rotigotină în doză de 8 mg/24 ore și, respectiv, 12 mg/24 ore, precum și la 34% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (diferențe de 22% și, respectiv, 21%, $I_{95\%}$ 10% - 35% și, respectiv, 8% - 33%, $p < 0,001$ pentru ambele grupuri tratate cu rotigotină). Sub tratamentul cu rotigotină, valorile medii ale reducerii intervalului „off” au fost de 2,7 și, respectiv, 2,1 ore, în timp ce la grupul tratat cu placebo a fost observată o reducere cu 0,9 ore. Diferențele au fost semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,001$ și, respectiv, $p = 0,003$).

În cadrul celui de-al doilea studiu dublu-orb SP515, la 201 pacienți s-a administrat rotigotină, la 200 s-a administrat pramipexol și la 100 pacienți s-a administrat placebo. Dozele optime de rotigotină au fost atinse în mod treptat, prin creșteri cu câte 2 mg/24 ore; doza inițială a fost de 4 mg/24 ore, iar doza maximă de 16 mg/24 ore. În grupul tratat cu pramipexol, pacienților li s-a administrat 0,375 mg în prima săptămână, 0,75 mg în cea de-a doua săptămână, după care doza a fost crescută cu câte 0,75 mg pe săptămână, până la atingerea dozei optime; doza maximă a fost de 4,5 mg/zi. Pacienții din fiecare grup au continuat tratamentul timp de 4 luni. La sfârșitul acestui tratament de întreținere, a fost observată o ameliorare cu cel puțin 30% la 60% dintre pacienții la care s-a administrat rotigotină, la 67% dintre pacienții la care s-a administrat pramipexol și la 35% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (diferența dintre rotigotină și

placebo 25%; Î95% 13% - 36%, diferența dintre pramipexol și placebo 32%; Î95% 21% - 43%, diferența dintre pramipexol și rotigotină 7%; Î95% -2% - 17%). Valorile medii ale reducerii intervalului „off” au fost de 2,5 ore la grupul tratat cu rotigotină, de 2,8 ore la grupul tratat cu pramipexol și de 0,9 ore la grupul tratat cu placebo. Toate diferențele constatate între tratamentele active și placebo au fost semnificative din punct de vedere statistic.

Un studiu suplimentar (SP889) , multinațional, dublu-orb a fost efectuat la 287 de pacienți cu stadii incipiente sau avansate ale bolii Parkinson care aveau un control nesatisfăcător asupra simptomelor motorii matinale. 81,5% din acești pacienți erau în tratament concomitent cu levodopa. 190 pacienți au primit rotigotină, iar 97 placebo. Doza optimă de rotigotină sau placebo a fost titrată prin creșteri săptămânale de 2 mg/24 h începând de la 2 mg/24 h până la o doză maximă de 16 mg/24 ore în decurs de 8 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere de 4 săptămâni. Măsurile co-principale ale rezultatului au fost funcția motorie matinală, evaluată prin scorul UPDRS partea III, și tulburările de somn nocturne, măsurate prin Scala somnului în boala Parkinson (PDSS-2) modificată. La sfârșitul perioadei de întreținere, valoarea medie a ameliorării scorului UPDRS partea III a fost de 7,0 puncte la pacienții tratați cu rotigotină (valoarea inițială 29,6), și de 3,9 puncte la grupul placebo (valoarea inițială 32,0). Valoarea medie a ameliorării scorului total PDSS-2 a fost de 5,9 puncte (rotigotină, valoarea inițială 19,3) și de 1,9 puncte (placebo, valoarea inițială 20,5). Diferențele de tratament pentru variabilele coprincipale au fost statistic semnificative ($p = 0,0002$ și $p < 0,0001$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După aplicare, rotigotina este eliberată în mod continuu din pastilele transdermice și este absorbită prin piele. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru se ating în una până la două zile de la aplicarea pastilei; ele se mențin la un nivel stabil prin aplicarea o dată pe zi a pastilei, în condițiile în care acesta este purtat 24 de ore. Concentrațiile plasmatice de rotigotină cresc în mod proporțional cu doza, pentru doze cuprinse între 1 mg/24 ore și 24 mg/24 ore.

Aproximativ 45 % din substanța activă conținută în pastile este eliberată la nivelul pielii în interval de 24 de ore. Biodisponibilitatea absolută după aplicarea transdermică este de aproximativ 37 %.

Schimbarea locului de aplicare a pastilei poate determina diferențe între concentrațiile plasmatice de la o zi la alta. Diferențele privind biodisponibilitatea rotigotinei au variat între 2 % (braț față de flancul abdominal) și 46 % (umăr față de coapsă). Cu toate acestea, nu există indicii care să sugereze un impact relevant asupra rezultatelor clinice.

Distribuție

Legarea *in vitro* a rotigotinei de proteinele plasmatice se face în proporție de aproximativ 92 %. Volumul aparent de distribuție la om este de aproximativ 84 l/kg.

Metabolizare

Rotigotina este metabolizată în mare parte. Metabolizarea se face prin N-dezalchilare, precum și prin conjugare directă și secundară. Rezultatele *in vitro* indică faptul că izoforme diferite ale CYP pot cataliza N-dezalchilarea rotigotinei. Principalii metaboliți sunt sulfați și conjugați glucuronici derivați din substanța originală, precum și metaboliții rezultați prin N-dezalchilare, care sunt inactivi biologic. Informațiile privitoare la metaboliți sunt incomplete.

Eliminare

Aproximativ 71 % din doza de rotigotină este excretată prin urină și o cantitate mai mică, de aproximativ 23 %, este excretată prin fecale.

Clearance-ul rotigotinei, după administrarea transdermică, este de aproximativ 10 l/min, iar timpul său total de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 5 - 7 ore. Profilul farmacocinetic demonstrează o eliminare bifazică cu un timp inițial de înjumătățire plasmatică de 2 - 3 ore.

Având în vedere faptul că plasturele se administrează transdermic, nu se preconizează apariția unor efecte datorate ingestiei de alimente sau unor afecțiuni gastro-intestinale.

Grupuri speciale de pacienți

Deoarece tratamentul cu Kinparlev se începe cu o doză scăzută, care se crește treptat, în conformitate cu gradul de toleranță clinică, până la obținerea efectului terapeutic optim, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex, greutate sau vârstă.

Insuficiență hepatică și renală

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau cu insuficiență renală ușoară până la severă, nu au fost observate creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rotigotină. Rotigotina nu a fost investigată la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Concentrațiile plasmatice ale conjugatilor rotigotinei și ale metaboliților rezultați prin dezalchilare cresc în cazul insuficienței renale. Cu toate acestea, este improbabilă contribuția acestor metaboliți la obținerea efectelor clinice.

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice limitate, obținute la pacienții adolescenți cu sindromul picioarelor neliniștite (13-17 ani, n = 24) în urma tratamentului cu doze multiple de la 0,5 până la 3 mg/24 ore, au arătat că expunerea sistemică la rotigotină a fost similară cu cea observată la adulți. Datele privind eficacitatea / siguranța sunt insuficiente pentru a stabili o relație între expunerea la rotigotină și răspunsul la tratament (vezi, de asemenea, pct. 4.2 „copii și adolescenți”).

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicitate după administrarea de doze repetate pe termen lung, principalele efecte au fost asociate cu efectele farmacodinamice ale agoniștilor dopaminei și cu scăderea consecutivă a secreției de prolactină.

După o singură doză de rotigotină, s-a evidențiat legarea de țesuturile care conțin melanină (ochii) la șobolanul pigmentat și la maimuță; aceasta a regresat însă lent, până la dispariție, de-a lungul perioadei de observație de 14 zile.

În cadrul unui studiu de 3 luni efectuat la șobolani albiși, a fost observată, prin microscopie de transmisie, degenerarea retiniană; doza folosită a fost de 2,8 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m². Efectele au fost mai pronunțate la femelele de șobolan. Nu au fost efectuate alte studii pentru evaluarea suplimentară a patologiei specifice. Degenerarea retiniană nu a fost observată în cursul examinării histopatologice de rutină a ochilor, în niciunul dintre studiile de toxicologie, la niciuna dintre speciile testate. Nu se cunoaște semnificația acestor observații pentru om. În cadrul unui studiu de carcinogenitate, la șobolanii masculi au apărut tumori și hiperplazie la nivelul celulelor Leydig. Tumorile maligne s-au dezvoltat predominant la nivelul uterului, la femelele care au primit doze medii și mari. Aceste modificări reprezintă efecte binecunoscute ale agoniștilor dopaminei la șobolani, după un tratament pe durata întregii vieți, și au fost considerate ca fiind irelevante pentru om.

Efectele rotigotinei asupra funcției de reproducere au fost investigate la șobolani, iepuri și șoareci. Rotigotina nu a fost teratogenă la niciuna dintre cele trei specii, însă a fost embrio-toxică la șobolani și șoareci, la dozele toxice pentru mamă. Rotigotina nu a influențat fertilitatea masculilor de șobolani, însă a determinat în mod clar o reducere a fertilității femelelor de șobolani și șoareci,

ca urmare a efectelor asupra nivelurilor de prolactină; aceste efecte sunt cu deosebire importante la rozătoare.

Rotigotina nu a produs mutații genice în cadrul testului Ames, dar a indus apariția unor modificări în cadrul testului *in vitro* de mutație genică pe celule de limfom de șoarece, în cazul în care s-a folosit o sursă de activare metabolică; efectele mutagene au fost de intensitate scăzută în absența sursei de activare metabolică. Efectul mutagen s-ar putea datora efectului clastogen al rotigotinei. Acest efect nu a fost confirmat prin teste *in vivo*, cum ar fi testul micronucleilor, efectuat la șoarece, și testul de sinteză neprogramată a ADN-ului, efectuat la șobolani. Paralelismul observat între acest efect și rata scăzută de creștere totală relativă a celulelor sugerează că mutagenitatea ar putea fi determinată de un efect citotoxic al compusului. De aceea, nu se poate aprecia semnificația singurului test *in vitro* de mutagenitate care a fost pozitiv.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Strat matriceal autoadeziv

Povidonă K-30

DL-alfatocoferol

Metabisulfid de sodiu (E223)

Palmitat de ascorbil

Copolimer acrilic (acrilat-acetat de vinil)

Adeziv din silicon (PSA compatibil cu amine, tratat cu trimetilsilil dimeticonol /crosspolimer de trimetilsiloxisilicat)

Invelisul protector de suport

Film din poliester aluminizat de culoare bej

Folia de deschidere

Membrană din poliester acoperită cu fluoropolimer transparent

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plic laminat format din polietilenă de joasă densitate, folie de aluminiu, polietilen tereftalat și hârtie. Plicurile sunt apoi ambalate într-o cutie de carton.

Ambalaj de carton care conține 7, 14, 28, 30 sau 84 (ambalaj multiplu ce conține 3 cutii cu 28) plasturi transdermici, în plicuri individuale sigilate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

După utilizare, pasturele conține încă substanță activă.

După îndepărtare, pasturele utilizat trebuie pliat în două, cu partea adezivă spre interior, astfel încât matricea să nu fie expusă; pasturele trebuie apoi pus în plicul original și aruncat.

Toți pasturii, utilizați sau neutilizați, trebuie eliminați în conformitate cu reglementările locale sau returnați la farmacie.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16621/2026/01-05

16622/2026/01-05

16623/2026/01-05

16624/2026/01-05

16625/2026/01-05

16626/2026/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2026.