

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEUPRO 1 mg transdermal flaster

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flaster (5cm²) 2.25 mg rotigotin içerir.

Her bir flasterden 24 saat boyunca toplam 1 mg rotigotin salınır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum metabisülfid (E223).....0.00045mg

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Transdermal flaster

İnce, matriks-tipi, kenarları yuvarlatılmış kare şeklindedir ve üç tabakadan oluşur. Sırt tabakanın dışı sarımsı kahve renktedir ve NEUPRO 1 mg/24 saat basılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NEUPRO erişkinlerde, hafif ila ağır idiyopatik Huzursuz Bacak Sendromunun semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

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

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Tedavinin kesilmesi:

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

Uygulama şekli:

Flaster karın, uyluk bölgesi, kalça, lomber dış kısımlar (yan taraf), omuz veya üst kol üzerinde temiz, kuru ve tamamen sağlıklı deriye uygulanmalıdır. 14 gün içinde aynı bölgeye tekrar uygulama yapılmasından kaçınılmalıdır. NEUPRO kızarmış, tahriş olmuş veya hasarlı deri üzerine uygulanmamalıdır (*bkz. Bölüm 4.4*).

Flasterin kullanımı ve hazır hale getirilmesi:

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

Eğer flaster düşerse, 24 saatlik dozlama aralığının geri kalan kısmı için yeni bir flaster uygulanmalıdır.

Flaster kesilerek bölünmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik verileri olmadığından NEUPRO çocuklarda ve adölesanlarda kullanılmamalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Manyetik rezonans görüntüleme ve kardiyoversiyon:

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

Ortostatik hipotansiyon:

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

NEUPRO'ya bağlı olarak senkop gözlenmiştir; fakat plasebo alan hastalardaki ile benzer orandadır.

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

Aniden somnolans ve uyku başlangıcı:

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

İmpuls kontrolü ve ilgili diğer bozukluklar:

NEUPRO dahil dopamin agonistleri ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar, libido artışı, hiperseksüalite ve aşırı yeme rahatsızlığı bildirilmiştir.

Nöroleptik malign sendromu:

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

Halüsinasyonlar:

İlaç kullanımına bağlı olarak halüsinasyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar halüsinasyonların olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Fibrotik komplikasyonlar:

Ergot-türevi dopaminerjik ilaçlarla tedavi edilen bazı hastalarda, retroperitoneal fibroz, pulmoner infiltrat, plevra efüzyonu, plevra kalınlaşması, perikardit ve kardiyak valvülopati vakaları bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar ilaç kesildiğinde tam anlamıyla düzelmeyebilir.

Bu advers olayların, bu bileşiklerin ergolin yapısına bağlı olduğunun düşünülmesine rağmen, ergot türevi olmayan dopamin agonistlerinde neden olup olmadığı bilinmemektedir.

Nöroleptikler:

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

Oftalmolojik izleme:

Düzenli olarak veya görme anormallikleri oluşursa hasta oftalmolojik açıdan izlenmelidir.

Augmentasyon:

Huzursuz Bacak Sendromu olan hastalarda augmentasyon oluşabilir. Augmentasyon, belirtilerin akşam daha erken (hatta öğleden sonra) başlaması; belirtilerin şiddetinde artış, diğer ekstremiteleri kapsayacak şekilde belirtilerin yayılması anlamındadır. 1 yıl süreli 2 açık-etiketli takip çalışmasına dayanarak, klinik açıdan anlamlı olan veya olmayan augmentasyonu yansıtan belirtiler %9.4 kadar yüksek olabilir. Ancak, 6 aylık çift-kör plasebo kontrollü 2 çalışmaya dayanarak klinik açıdan anlamlı augmentasyon rotigotin alan hastaların %1.5' unda plasebo alan hastaların ise %0.5' inde gözlenmiştir. 2 açık etiketli 12 aylık takip çalışmasında klinik açıdan anlamlı augmentasyon oranı %2.9' dur. Bu hastaların hiçbiri augmentasyon nedeniyle tedaviyi sona erdirmemiştir. 5 yıllık bir açık etiketli tedavi çalışmasının analizi, augmentasyonun HBS (Huzursuz Bacak Sendromu) için onaylı doz kuvvetleri (1-3mg) ile tedavi edilen hastaların %11.9' unda oluştuğunu göstermektedir ve bunların %5.1' inin klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmektedir. Augmentasyon epizodlarının büyük bir kısmı tedavinin birinci ve ikinci yılında meydana gelmiştir. Bu çalışma ayrıca, 4mg dozun uygulanmasına izin vermektedir ki bu doz yüksek oranda augmentasyona neden olmaktadır. HBS tedavisi için 4mg doz kuvveti onaylı değildir (*bkz Bölüm 4.2*).

Isı uygulaması:

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

Uygulama bölgesi reaksiyonları:

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

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

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

Sülfid hassasiyeti:

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

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

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

Gebelik dönemi:

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

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği/ Fertilite:

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

NEUPRO ile tedavi edilen toplam 748 hasta ve plasebo alan 214 hastadan oluşan plasebo kontrollü klinik çalışmanın toplu analiz sonuçlarına göre, NEUPRO alan hastaların % 65.2' i ve plasebo alanların % 33.2' si en az bir advers reaksiyon bildirmiştir.

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

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

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

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

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kusma, dispepsi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Yaygın: İritabilite

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Somnolans

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uyku atakları/aniden uykuya dalmalar, cinsel istek bozukluğu (hiperseksüalite, libido artışı dahil), uykusuzluk, uyku bozukluğu, anormal rüyalar

Yaygın olmayan: İmpuls kontrol bozukluğu [patolojik kumar, dürtüsel tekrarlayıcı davranışlar (punding) dahil], obsesif kompulsif bozukluk

Seyrek: Aşırı yeme, agresyon/agresif davranış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon

Pazarlama sonrası deneyim: Güncel pazarlama sonrası deneyim, klinik çalışmalarda gözlemlenen advers etki profili ile uyumludur.

Tedaviden kesilme oranı:

3 yıl kadar süren 3 klinik çalışmada tedavinin kesilme oranı çalışılmıştır.

İlk yılın sonunda tedaviyi bırakan deneklerin yüzdesi %25-38, ikinci yılın sonunda %10 ve üçüncü yılın sonunda ise %11' dir. Etkililik ile birlikte güvenilirlik ve augmentasyon periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması:

Uyku ve somnolansın aniden başlaması

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

İmpuls kontrolü ve ilgili diğer bozukluklar

NEUPRO dahil dopamin reseptör agonistleri ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar, libido artışı, hiperseksüalite ve aşırı yeme rahatsızlığı bildirilmiştir ve bu durum genellikle tedavinin kesilmesi veya dozun azaltılması ile geri dönüşümlüdür.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

Etki mekanizması:

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

Çeşitli reseptör alt tiplerindeki fonksiyonel aktivitesi ve beyindeki dağılımı ile ilgili olarak, rotigotin; D₁, D₄ ve D₅ reseptörler üzerinde de etki gösteren bir D₂ ve D₃ reseptör agonisti olarak tanımlanır.

Dopaminerjik olmayan reseptörler arasında, rotigotin alpha2B' de antagonizim ve 5HT1A reseptörlerde agonizim gösterir ki bu ayrıca in vivo olarak etkililik profiline de katkı sağlar. Rotigotinin 5HT2B reseptör üzerine aktivitesi yoktur.

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

Rotigotinin Huzursuz Bacak Sendromu (HBS) tedavisinde kesin etki mekanizması bilinmemektedir. HBS'nin hafif santral dopaminerjik disfonksiyona bağlı olarak oluştuğu dikkate alındığından, rotigotinin dopamin reseptörleri aracılığıyla etki gösterebileceği düşünülmektedir.

Klinik çalışmalar:

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

Uluslararası HBS Çalışma Grubu Değerlendirme Ölçeği (IRLS) toplam puanında ve Klinik Global İzlenim (CGI) Madde 1 puanında (Hastalığın Şiddeti) başlangıca göre değişiklikler primer etkililik parametreleridir. Her iki primer etkililik parametresi için, plaseboya karşı 1 mg, 2 mg ve 3 mg dozları için istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir. Orta ile ağır şiddetli HBS' u olan hastalarda 6 aylık idame tedavisinin IRLS başlangıç puanı plasebo için 30.7' den 20.7' e, NEUPRO için ise 30.2' den 13.8' e düzelmiştir. Düzenlenen ortalama fark -6.5 nokta idi (GA_{%95} -8.7; -4.4, p<0.0001). CGI-I cevap verenlerin oranları (iyi derecede düzelmiş, çok iyi derecede düzelmiş olarak) plasebo ve NEUPRO için sırasıyla %43 ve %67.5' dur (%24.5 fark GA_{%95}: %14.2; %34.8, p<0.0001).

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

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

Flaster uygulama bölgesinin yerinin değiştirilmesi plazma düzeylerinin günden güne değişmesi ile sonuçlanabilir.

Rotigotinin biyoyararlanımındaki farklılıklar %2' den (lomber dış kısımlara göre üst kol) %46' e (uyluğa göre omuz) değişkenlik göstermiştir. Ancak, klinik sonuçlarda geçerli bir etki görülmemektedir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

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

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler:

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

Karaciğer/Böbrek yetmezliği:

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

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

Karsinogenesis çalışmasında erkek sıçanlarda Leydig hücreli tümörler ve hiperplazi gelişmiştir. Malign tümörler çoğunlukla orta ve yüksek doz alan dişilerin uterusunda bildirilmiştir. Sıçanlarda yaşam boyu tedavinin ardından görülen bu değişiklikler dopamin agonistlerinin iyi bilinen etkileridir ve insanlarla ilişkili olmadığı yönünde değerlendirilir.

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

Farelerde rotigotin Ames testinde gen mutasyonlarını indüklememiştir, ancak metabolik aktivasyon ile *in vitro* Lenfoma Tayininde etkilerini göstermiştir, metabolik aktivasyon olmadan ise daha zayıf bir etki göstermiştir. Bu mutajenik etki, rotigotinin klastojenik etkisine atfedilebilir. Bu etki *in vivo* olarak Fare Mikronükleus Testinde ve Sıçan Programlanmamış DNA Sentezi (UDS) testinde doğrulanmamıştır. Azalan bağıl toplam hücre gelişimi ile az çok paralel çalıştığından bileşenin sitotoksik etkisi ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, bir tane pozitif *in vitro* mutajenisite testinin geçerliliği bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

Poli(dimetilsiloksan, trimetilsilil silikat)-kopolimerizat
Povidone K90
Sodyum metabisülfid (E223)
Askorbil palmitat (E304)
DL- α -tokoferol (E307)
Transparan floropolimer kaplı poliestere film

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanamaz.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Manufacturing Ireland Ltd. lisansı ile
UCB Pharma A.Ş.
Rüzgarlıbahçe Cumhuriyet Cad.
Gerçekler Sitesi B Blok Kat:6
Kavacık / Beykoz 34805
İstanbul / TÜRKİYE

8. RUHSAT NUMARASI

133/18

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.06.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.../.../...