

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rotigotine Xiromed 2 mg/24 uur pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke pleister geeft 2 mg rotigotine per 24 uur af. Elke pleister van 9,2 cm² bevat 3,68 mg rotigotine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

Dunne, matrixtype, vierkante pleister met afgeronde hoeken. De buitenkant van de steunlaag is beige en heeft de opdruk 'Rotigotine 2 mg/24 h'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Restless Legs Syndrome

Rotigotine Xiromed is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndrome (RLS) bij volwassenen.

Ziekte van Parkinson

Rotigotine Xiromed is geïndiceerd als monotherapie (d.w.z. zonder levodopa) voor de behandeling van de tekenen en symptomen van de idiopathische vorm van de ziekte van Parkinson in een vroeg stadium of in combinatie met levodopa, als het effect van levodopa afneemt of inconsistent wordt en schommelingen van het therapeutische effect optreden (aan het einde van een dosisinterval of "on-off"-schommelingen) d.w.z. gedurende het verloop van de ziekte tot en met de late fasen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis wordt uitgedrukt in nominale dosis.

Restless Legs Syndrome

De behandeling moet worden gestart met een enkele dagelijkse dosis van 1 mg/24 uur, die vervolgens afhankelijk van de respons bij de patiënt, in wekelijkse stappen van 1 mg/24 uur verhoogd kan worden tot een dosis van maximaal 3 mg/24 uur bereikt is. Iedere 6 maanden dient te worden overwogen of de behandeling moet worden voortgezet.

Ziekte van Parkinson

Dosering bij patiënten met de ziekte van Parkinson in een vroeg stadium:

De behandeling moet worden gestart met een enkele dagelijkse dosis van 2 mg/24 uur, die vervolgens wordt verhoogd in wekelijkse stappen van 2 mg/24 uur tot een effectieve dosis van maximaal 8 mg/24 uur bereikt is. 4 mg/24 uur kan bij sommige patiënten een effectieve dosis zijn. Bij de meeste patiënten wordt de effectieve dosis binnen 3 of 4 weken bereikt met doseringen van respectievelijk 6 mg/24 uur of 8 mg/24 uur.

De maximumdosis is 8 mg/24 uur.

Dosering bij patiënten met de ziekte van Parkinson in een gevorderd stadium met schommelingen:

De behandeling moet worden gestart met een enkele dagelijkse dosis van 4 mg/24 uur die vervolgens wordt verhoogd in wekelijkse stappen van 2 mg/24 uur tot een effectieve dosis van maximaal 16 mg/24 uur.

4 mg/24 uur of 6 mg/24 uur kan bij sommige patiënten een effectieve dosis zijn. Bij de meeste patiënten wordt de effectieve dosis binnen 3 tot 7 weken bereikt met doseringen van 8 mg/24 uur tot de maximumdosis van 16 mg/24 uur.

Bij doseringen van meer dan 8 mg/24 uur kunnen meerdere pleisters worden gebruikt om de uiteindelijke dosis te bereiken van bijv. 10 mg/24 uur met een combinatie van één pleister van 6 mg/24 uur en één pleister van 4 mg/24 uur.

Rotigotine Xiromed wordt eenmaal per dag aangebracht. De pleister moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden aangebracht. De pleister blijft gedurende 24 uur op de huid en wordt daarna vervangen door een nieuwe pleister op een andere toedieningsplaats.

Als de patiënt de pleister vergeet aan te brengen op het gebruikelijke tijdstip van de dag of als de pleister losraakt, moet een nieuwe pleister voor de rest van de dag worden aangebracht.

Stopzetting van de behandeling

Restless Legs Syndrome

De behandeling met Rotigotine Xiromed moet geleidelijk worden stopgezet. De dagelijkse dosis moet worden verlaagd in stappen van 1 mg/24 uur, bij voorkeur om de andere dag, totdat de behandeling met Rotigotine Xiromed helemaal is stopgezet (zie rubriek 4.4). Bij het volgen van deze methode werd geen rebound (verergering van de symptomen na stopzetting van de behandeling ten opzichte van de initiële klachten) waargenomen.

Ziekte van Parkinson

De behandeling met Rotigotine Xiromed moet geleidelijk worden stopgezet. De dagelijkse dosis moet worden verlaagd in stappen van 2 mg/24 uur, bij voorkeur om de andere dag, totdat de behandeling met Rotigotine Xiromed helemaal is stopgezet (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis die kan leiden tot een lagere rotigotinekclearing. Rotigotine werd niet onderzocht bij deze groep patiënten. Het kan wellicht noodzakelijk zijn de dosis te verlagen als de leverfunctie verslechtert.

Nierfunctiestoornis

Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis waaronder patiënten die moeten worden gedialyseerd. Een onverwachte accumulatie van rotigotine kan ook optreden als de nierfunctie acuut verslechtert (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van rotigotine bij kinderen en jongeren zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven voor kinderen met RLS.

Er is geen relevante toepassing van Rotigotine Xiromed bij pediatrische patiënten voor de ziekte van Parkinson.

Wijze van toediening

Rotigotine Xiromed is voor transdermaal gebruik.

De pleister moet worden aangebracht op een stukje schone, droge, onbeschadigde en gezonde huid op de buik, dij, heup, zij, schouder of bovenarm. Men dient te voorkomen dat een volgende pleister

binnen 14 dagen op dezelfde plaats wordt aangebracht. Rotigotine Xiromed mag niet worden aangebracht op rode, geïrriteerde of beschadigde huid (zie rubriek 4.4).

Gebruik en instructies

Elke pleister is verpakt in een sachet en dient te worden aangebracht onmiddellijk nadat het sachet is geopend. De ene helft van de beschermstrook dient te worden verwijderd en de plakstrook dient te worden aangebracht en stevig op de huid te worden gedrukt. Daarna wordt de pleister teruggevouwen en wordt het tweede gedeelte van de beschermstrook verwijderd. De plakzijde van de pleister mag niet worden aangeraakt. De pleister dient stevig te worden aangedrukt met de palm van de hand gedurende ongeveer 30 seconden, zodat deze goed vastzit.

De pleister dient niet in stukken te worden geknipt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Magnetic Resonance Imaging of cardioversie (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als een patiënt met de ziekte van Parkinson onvoldoende reageert op de behandeling met rotigotine kan het overstappen op een andere dopamine-agonist een bijkomend voordeel opleveren (zie rubriek 5.1).

Beide indicaties:

Magnetic Resonance Imaging en cardioversie

De steunlaag van Rotigotine Xiromed bevat aluminium. Om brandwonden op de huid te voorkomen, moet Rotigotine Xiromed worden verwijderd als de patiënt een Magnetic Resonance Imaging (MRI)-scan of cardioversie moet ondergaan.

Orthostatische hypotensie

Het is bekend dat dopamine-agonisten een negatieve invloed hebben op de systemische regeling van de bloeddruk, wat leidt tot posturale/orthostatische hypotensie. Deze verschijnselen werden ook waargenomen tijdens de behandeling met rotigotine, maar de incidentie was vergelijkbaar met de incidentie waargenomen bij patiënten die met een placebo werden behandeld.

Het wordt aanbevolen de bloeddruk te controleren, vooral aan het begin van de behandeling, vanwege het algemene risico van orthostatische hypotensie gerelateerd aan dopaminerge therapie.

Syncope

In klinische studies met rotigotine werd syncope waargenomen met een vergelijkbaar percentage als het percentage waargenomen bij patiënten die met een placebo werden behandeld. Omdat patiënten met een klinisch relevante cardiovasculaire aandoening niet geïnccludeerd werden in deze studies, is het nodig patiënten met een ernstige cardiovasculaire aandoening te vragen naar symptomen van syncope en pre-syncope.

Plotselinge slaapaanvallen en somnolentie

Rotigotine is in verband gebracht met somnolentie en episodes van plotselinge slaapaanvallen. Er zijn meldingen geweest van plotselinge slaapaanvallen tijdens dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen zonder dat de patiënt zich bewust was van waarschuwingssignalen. De voorschrijvende artsen dienen continu te controleren of hun patiënten aan sufheid of slaperigheid leiden, omdat patiënten zich eventueel niet van sufheid of slaperigheid bewust zijn, totdat zij direct daarnaar worden gevraagd. Een verlaging van de dosering of stopzetting van de therapie dient zorgvuldig te worden overwogen.

Stoornissen in de impulsbeheersing en andere gerelateerde stoornissen

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing en gerelateerde stoornissen, waaronder het dopaminedysregulatiesyndroom. Patiënten en verzorgers dienen erop attent gemaakt te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder rotigotine, symptomen van een stoornis in de

impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Bij sommige patiënten werd het dopaminedysregulatiesyndroom waargenomen gedurende de behandeling met rotigotine. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen, dient een dosisreductie/geleidelijke stopzetting van de behandeling te worden overwogen.

Maligne neurolepticasyndroom

Er is melding gemaakt van symptomen die wijzen op het maligne neurolepticasyndroom bij abrupte stopzetting van de dopaminerge therapie. Daarom wordt aanbevolen de behandeling geleidelijk af te bouwen (zie rubriek 4.2).

Dopamine-agonistontwenningssyndroom

Symptomen die wijzen op het dopamine-agonistontwenningssyndroom (bijvoorbeeld pijn, vermoeidheid, depressie, zweten en angst) zijn gemeld bij abrupt stoppen van dopaminerge therapie. Daarom wordt aanbevolen om de behandeling geleidelijk stop te zetten (zie rubriek 4.2).

Abnormaal denken en gedrag

Er zijn gevallen gemeld van abnormale gedachten en gedragingen die zich op verschillende manieren kunnen manifesteren, waaronder paranoïde ideeën, waanideeën, hallucinaties, verwardheid, psychoseachtig gedrag, desoriëntatie, agressief gedrag, agitatie en delirium.

Fibrotische complicaties

Gevalen van retroperitoneale fibrose, pulmonale infiltraten, pleurale effusie, pleurale verdikking, pericarditis en cardiale valvulopathie zijn gemeld bij sommige patiënten die werden behandeld met dopaminerge middelen op basis van ergot-alkaloïden. Hoewel deze complicaties kunnen verdwijnen als de behandeling wordt stopgezet, is er niet altijd een volledig herstel. Hoewel men denkt dat deze bijwerkingen gerelateerd zijn aan de ergoline structuur van deze stoffen, is het onbekend of andere, non-ergoline dopamine-agonisten deze kunnen veroorzaken.

Neuroleptica

Neuroleptica gegeven als anti-emeticum dienen niet te worden toegediend aan patiënten die dopamine-agonisten gebruiken (zie ook rubriek 4.5).

Oftalmologische controles

Oftalmologische controles worden aanbevolen met regelmatige tussenpozen of bij afwijkingen van het gezichtsvermogen.

Blootstelling aan warmte

De plaats van de pleister dient niet te worden blootgesteld aan externe warmte (overmatig zonlicht, verwarmingskussens en andere warmtebronnen zoals een sauna of een warm bad).

Reacties ter hoogte van de toedieningsplaats

Huidreacties ter hoogte van de toedieningsplaats kunnen voorkomen en zijn meestal van lichte of matige intensiteit. Het wordt aanbevolen dagelijks een andere plaats voor het aanbrengen van de pleister te kiezen (bijv. wisseling van de rechter- naar de linkerkant en van het boven- naar het onderlichaam). Eenzelfde plaats mag gedurende 14 dagen niet opnieuw gebruikt worden. Als er reacties ter hoogte van de toedieningsplaats ontstaan die langer dan een paar dagen duren of lange tijd aanhouden, als de reactie ernstiger wordt of als de huidreactie zich verspreidt naar plaatsen buiten de toedieningsplaats, dienen de voordelen en risico's voor de individuele patiënt tegen elkaar afgewogen te worden.

Als er sprake is van huiduitslag of irritatie die veroorzaakt wordt door het transdermale systeem, dan dient men te vermijden dat deze plaats direct aan het zonlicht wordt blootgesteld totdat de huid genezen is, aangezien blootstelling zou kunnen leiden tot verkleuring van de huid.

Als er een gegeneraliseerde huidreactie (bijv. allergische huiduitslag, waaronder erythemateuze, maculaire, papulaire huiduitslag of pruritus) wordt waargenomen gerelateerd aan het gebruik van Rotigotine Xiromed, moet de behandeling met Rotigotine Xiromed worden stopgezet.

Perifeer oedeem

Tijdens klinisch onderzoek bij patiënten met de ziekte van Parkinson was de specifieke frequentie van perifeer oedeem na 6 maanden ongeveer 4%. Dit bleef zo gedurende de gehele observatietijd van maximaal 36 maanden. Perifeer oedeem is ook waargenomen in klinische studies uitgevoerd bij patiënten met RLS.

Waargenomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson

Dopaminerge bijwerkingen

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson is de incidentie van sommige dopaminerge bijwerkingen zoals hallucinaties, dyskinesie en perifeer oedeem doorgaans hoger bij toediening in combinatie met levodopa. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het voorschrijven van rotigotine.

Dystonische reacties

Dystonische reacties, waaronder dystonie, afwijkende houding, torticollis en pleurothotonus (Pisa-syndroom) zijn af en toe gemeld bij patiënten met de ziekte van Parkinson na het starten of stapsgewijs verhogen van de dosis rotigotine. Hoewel dystonische reacties een symptoom kunnen zijn van de ziekte van Parkinson, zijn de symptomen bij sommige van deze patiënten verbeterd na vermindering of stopzetting van rotigotine. Als er een dystonische reactie optreedt, moet het dopaminerg medicatieregime beoordeeld worden en een aanpassing van de dosis rotigotine overwogen worden.

Waargenomen bij patiënten met het Restless Legs Syndrome

Augmentatie

Augmentatie kan optreden bij patiënten met het Restless Legs Syndrome. Augmentatie is het vervroegd optreden van symptomen in de avond (of zelfs in de namiddag), toename van de ernst van de symptomen en uitbreiding van symptomen naar andere delen van het lichaam. In klinische langetermijnstudies met rotigotine werd het merendeel van de augmentatie-episodes opgemerkt in het eerste en tweede jaar van de behandeling. Doses hoger dan het goedgekeurde dosisbereik voor RLS moeten vermeden worden omdat dit kan leiden tot een hogere incidentie van augmentatie (zie rubriek 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat rotigotine een dopamine-agonist is, wordt aangenomen dat dopamine-antagonisten, zoals neuroleptica (bijv. fenothiazinen, butyrofenonen, thioxanthenen) of metoclopramide, de werkzaamheid van Rotigotine Xiromed kunnen verminderen. Gelijktijdige toediening dient daarom te worden vermeden. Vanwege de mogelijke additieve effecten is voorzichtigheid geboden als patiënten sederende geneesmiddelen of andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (bijv. benzodiazepines, antipsychotica, antidepressiva) of alcohol in combinatie met rotigotine gebruiken.

De gelijktijdige toediening van levodopa en carbidopa in combinatie met rotigotine had geen invloed op de farmacokinetiek van rotigotine en rotigotine had geen invloed op de farmacokinetiek van levodopa en carbidopa.

De gelijktijdige toediening van domperidon en rotigotine had geen invloed op de farmacokinetiek van rotigotine.

De gelijktijdige toediening van omeprazol (remmer van CYP2C19), in doseringen van 40 mg/dag, had geen effect op de farmacokinetiek en het metabolisme van rotigotine bij gezonde vrijwilligers.

Rotigotine Xiromed kan de dopaminerge bijwerking van levodopa versterken en kan dyskinesie veroorzaken en/of de reeds bestaande dyskinesie verergeren, zoals beschreven voor andere dopamine-agonisten.

De gelijktijdige toediening van rotigotine (3 mg/24 uur) en orale contraceptiva beïnvloedde de farmacodynamiek en farmacokinetiek van de orale contraceptiva (0,03 mg ethinylestradiol, 0,15 mg levonorgestrel) niet. Interacties met andere vormen van hormonale contraceptiva zijn niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden, anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met rotigotine.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van rotigotine bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren wees niet op teratogene effecten bij ratten en konijnen, maar bij maternotoxische doses bij ratten en muizen werd embryotoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend. Rotigotine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Omdat rotigotine de secretie van prolactine verlaagt bij mensen, wordt een remmende invloed op de borstvoeding verwacht. Onderzoek bij ratten heeft aangetoond dat rotigotine en/of zijn metaboliet(en) worden uitgescheiden in de moedermelk. Door het ontbreken van gegevens bij mensen moet de borstvoeding worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Voor informatie over vruchtbaarheidsstudies zie rubriek 5.3.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rotigotine kan een grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten die worden behandeld met rotigotine en last hebben van somnolentie en/of plotselinge slaapaanvallen, moet worden geadviseerd niet te rijden of geen handelingen te verrichten (bijv. het bedienen van machines), waarbij zij zichzelf of anderen door verminderde alertheid in ernstig of levensbedreigend gevaar kunnen brengen, totdat dergelijke terugkerende aanvallen en somnolentie zijn verdwenen (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).

4.8 Bijwerkingen

Restless Legs Syndrome

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Op basis van de analyse van gepoolde placebogecontroleerde klinische studies bestaande uit in totaal 748 met een rotigotine pleister voor transdermaal gebruik en 214 met een placebo behandelde patiënten, meldde 65,5% van de patiënten met rotigotine pleister voor transdermaal gebruik en 33,2% van de patiënten met placebo ten minste één bijwerking.

Aan het begin van de therapie kunnen dopaminerge bijwerkingen zoals misselijkheid en braken voorkomen. Deze zijn meestal licht of matig qua intensiteit en van voorbijgaande aard, zelfs als de behandeling wordt voortgezet.

Bijwerkingen die werden gemeld bij meer dan 10% van de patiënten die werden behandeld met rotigotine pleister voor transdermaal gebruik zijn misselijkheid, reacties ter hoogte van de toedieningsplaats, asthenie-aandoeningen en hoofdpijn.

Bij studies waarbij van toedieningsplaats werd gewisseld zoals aangegeven in de instructies in de samenvatting van productkenmerken (SPC) en de bijsluiter, kwamen bij 34,2% van de 748 patiënten die rotigotine pleister voor transdermaal gebruik hadden gebruikt, reacties ter hoogte van de toedieningsplaats voor. Het merendeel van reacties op de toedieningsplaats was licht of matig qua

intensiteit, beperkt tot de toedieningsplaats en leidde tot stopzetting van de behandeling met rotigotine pleister voor transdermaal gebruik bij 7,2% van de patiënten.

Mate van stopzetting van de behandeling

De mate van stopzetting van de behandeling werd bestudeerd in 3 klinische studies die tot 3 jaar duurden. Het percentage proefpersonen die de behandeling stopzetten, bedroeg 25-38% gedurende het eerste jaar, 10% in het tweede jaar en 11% in het derde jaar. Een periodieke evaluatie van de werkzaamheid dient te worden uitgevoerd, samen met de evaluatie van de veiligheid, inclusief augmentatie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel geeft een overzicht van bijwerkingen die zijn opgetreden binnen de hierboven genoemde gepoolde studies bij patiënten met het Restless Legs Syndrome, en van bijwerkingen uit post-marketingervaring. Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie (aantal patiënten dat naar verwachting de reactie zal vertonen) en systeem/orgaanklasse. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke groepering per frequentie zijn de bijwerkingen in afnemende ernst weergegeven.

Systeem/ orgaanklassen volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem- aandoeningen		Overgevoelig- heid, met inbegrip van angiooedeem, tongooedeem en lipoedeem			
Psychische stoornissen		Slaapaanvallen / plotseling in slaap vallen, stoornissen van de geslachts- drift ^a (waaronder hyperseksualiteit , verhoogd libido), insomnia, slaapstoornissen, abnormale dromen, stoornissen van de impuls- controle ^{a,d} (waaronder pathologisch gokken, stereotypie/ punding, eetbuien/ eetstoornis ^b , compulsief koopgedrag ^e)	Obsessieve- compulsieve stoornis, agitatie ^d	Agressief gedrag/ agressie ^b , desoriëntatie ^d	Dopamine- dysregulatie- syndroom ^c , waarnemings- stoornissen ^e (waaronder hallucinaties, visuele hallucinaties, auditieve hallucinaties, illussies), nachtmerries ^e , paranoïa ^e , verwardheid ^e , psychotische stoornis ^e , waanideeën ^e , delirium ^e

Systeem/ orgaanklassen volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn	Somnolentie			Duizeligheid ^e , bewustzijns- stoornissen NEG ^e (waaronder syncope, vasovagale syncope, bewustzijns- verlies), dyskinesie ^e , posturale duizeligheid ^e , lethargie ^e , convulsie ^e
Oogaandoe- ningen					Wazig zien ^e , visuele stoornissen ^e , fotopsie ^e
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen					Vertigo ^e
Hartaandoe- ningen					Hartkloppingen ^e , atriumfibrillatie ^e , supraventri- culaire tachycardie ^e
Bloedvat- aandoeningen		Hypertensie	Orthostatische hypotensie		Hypotensie ^e
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen					Hik ^e
Maagdarmstel- selaandoeningen	Misselijkheid	Braken, dyspepsie			Constipatie ^e , droge mond ^e , buikpijn ^e , diarree ^e
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Pruritus			Erytheem ^e , hyperhidrose ^e , gegeneraliseerde pruritus ^e , huidirritatie ^e , contact- dermatitis ^e , gegeneraliseerde huiduitslag ^e
Voortplantings- stelsel- en borstaandoe- ningen					Erectiestoornis ^e

Systeem/ orgaanklassen volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen	Toedienings- en indruppelings- plaatsreacties ^a (waaronder erytheem, pruritus, irritatie, rash, dermatitis, vesicula, pijn, eczeem, ontsteking, zwellings, verkleuring, papulae, exfoliatie, urticaria, overgevoelig- heid), asthenie- aandoeningen ^a (waaronder vermoeidheid, asthenie, malaise)	Prikkelbaarheid, perifeer oedeem			
Onderzoeken					Gewichtsafname ^e , verhoogde leverenzym- spiegels (waaronder AST, ALT, GGT), gewichtstoe- name ^e , verhoogde hartslag ^e , verhoogde CPK- waarden ^{d,e}
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties					Vallen ^e
Skeletspierstelsel - en bindweefselaan- doeningen					Rhabdomyolyse ^e

^a High Level Term

^b Waargenomen bij open-labelstudies

^c Waargenomen na de marktintroductie

^d Waargenomen in een datapool (2011) van dubbelblinde, placebogecontroleerde studies

^e Waargenomen in studies uitgevoerd bij patiënten met de ziekte van Parkinson

Ziekte van Parkinson

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Op basis van de analyse van gepoolde placebogecontroleerde klinische studies bestaande uit in totaal 1307 met een rotigotine pleister voor transdermaal gebruik en 607 met een placebo behandelde

patiënten, meldde 72,5% van de patiënten met rotigotine pleister voor transdermaal gebruik en 58,0% van de patiënten met placebo ten minste één bijwerking.

Aan het begin van de therapie kunnen dopaminerge bijwerkingen zoals misselijkheid en braken voorkomen. Deze zijn meestal licht of matig qua intensiteit en van voorbijgaande aard, zelfs als de behandeling wordt voortgezet.

Bijwerkingen die werden gemeld bij meer dan 10% van de patiënten die werden behandeld met rotigotine pleister voor transdermaal gebruik voor transdermaal gebruik zijn misselijkheid, braken, reacties ter hoogte van de toedieningsplaats, somnolentie, duizeligheid en hoofdpijn.

Bij studies waarbij van toedieningsplaats werd gewisseld zoals aangegeven in de instructies in de samenvatting van productkenmerken (SPC) en de bijsluiter, kwamen bij 35,7% van de 830 patiënten die de rotigotine pleister voor transdermaal gebruik hadden gebruikt, reacties ter hoogte van de toedieningsplaats voor. Het merendeel van reacties op de toedieningsplaats was licht of matig qua intensiteit, beperkt tot de toedieningsplaats en leidde tot stopzetting van de behandeling met rotigotine pleister voor transdermaal gebruik bij slechts 4,3% van alle patiënten die rotigotine pleister voor transdermaal gebruik kregen toegediend.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel geeft een overzicht van bijwerkingen die zijn opgetreden binnen de hierboven genoemde gepoolde studies bij patiënten met de ziekte van Parkinson, en van bijwerkingen uit post-marketingervaring. Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie (aantal patiënten dat naar verwachting de reactie zal vertonen) en systeem/orgaanklasse. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke groepering per frequentie zijn de bijwerkingen in afnemende ernst weergegeven.

Systeem/ orgaanklassen volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem- aandoeningen			Overgevoelig- heid, met inbegrip van angiooedeem, tongooedeem en lipoedeem		

Systeem/ orgaanklassen volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Psychische stoornissen		Waarnemings- stoornissen ^c (waaronder hallucinaties, visuele hallucinaties, auditieve hallucinaties, illusies), insomnia, slaapstoornis, nachtmerries, abnormale dromen, stoornissen van de impuls- controle ^{a,d} (waaronder pathologisch gokken, stereotypie/ punding, eetbuien/ eetstoornis ^b , compulsief koopgedrag ^e)	Slaapaanvallen / plotseling in slaap vallen, stoornissen van de geslachts- drift ^a (waaronder hyperseksualiteit , verhoogd libido), verwardheid, desoriëntatie ^d , agitatie ^d	Psychotische stoornis, obsessieve- compulsieve stoornis, agressief gedrag/ agressie ^b , waanideeën ^e , delirium ^e	Dopamine- dysregulatie- syndroom ^e
Zenuwstelsel- aandoeningen	Somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn	Bewustzijns- stoornissen NEG ^a (waaronder syncope, vasovagale syncope, bewustzijns- verlies), dyskinesie, posturale duizeligheid, lethargie		Convulsie	Dropped head- syndrome (hangend hoofd) ^{c,e}
Oogaandoe- ningen			Wazig zien, visuele stoornissen, fotopsie		
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen		Vertigo			
Hartaandoe- ningen		Hartkloppingen	Atriumfibrillatie	Supraventricu- laire tachycardie	
Bloedvat- aandoeningen		Orthostatische hypotensie, hypertensie	Hypotensie		

Systeem/ orgaanklassen volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Hik			
Maagdarmstel- selaandoeningen	Misselijkheid, braken	Constipatie, droge mond, dyspepsie	Buikpijn		Diarree ^c
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Erytheem, hyperhidrose, pruritus	Gegeneraliseer- de pruritus, huidirritatie, contact- dermatitis	Gegeneraliseer- de huiduitslag	
Voortplantings- stelsel- en borstaandoe- ningen			Erectiestoornis		
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen	Toedienings- en indruppelings- plaatsreacties ^a (waaronder erytheem, pruritus, irritatie, rash, dermatitis, vesicula, pijn, eczeem, ontsteking, zwellings, verkleuring, papulae, exfoliatie, urticaria, overgevoelig- heid)	Perifeer oedeem, asthenie- aandoeningen ^a (waaronder vermoeidheid, asthenie, malaise)		Prikkelbaarheid	
Onderzoeken		Gewichtsafname	Verhoogde leverenzym- spiegels (waaronder AST, ALT, GGT), gewichtstoe- name, verhoogde hartslag, verhoogde CPK- waarden ^d		
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties		Vallen			

Systeem/ orgaanklassen volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Skeletspierstelsel - en bindweefselaan- doeningen					Rhabdomyolyse ^c

^a High Level Term

^b Waargenomen bij open-labelstudies

^c Waargenomen na de marktintroductie

^d Waargenomen in een datapool (2011) van dubbelblinde, placebogecontroleerde studies

^e Uitsluitend waargenomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson

Beide indicaties

Omschrijving van bijzondere bijwerkingen

Plotselinge slaapaanvallen en somnolentie

Rotigotine werd in verband gebracht met somnolentie, waaronder overmatige somnolentie overdag en episoden van plotselinge slaapaanvallen. In geïsoleerde gevallen viel men “plotseling in slaap” tijdens het rijden, waardoor ongevallen met motorvoertuigen werden veroorzaakt (zie ook rubrieken 4.4 en 4.7).

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbui en compulsief eetgedrag kan optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder rotigotine (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

De meest waarschijnlijke bijwerkingen zouden die bijwerkingen zijn die gerelateerd zijn aan het farmacodynamische profiel van een dopamine-agonist, waaronder misselijkheid, braken, hypotensie, onwillekeurige bewegingen, hallucinaties, verwarring, convulsies en andere verschijnselen van centrale dopaminerge stimulatie.

Behandeling

Er is geen antidotum voor de overdosering van dopamine-agonisten bekend. Bij het vermoeden van een overdosering dient verwijdering van de pleister(s) te worden overwogen. Na verwijdering van de pleister(s) stopt immers de opname van de werkzame stof en daalt de plasmaconcentratie van rotigotine snel. De patiënt dient nauwkeurig gecontroleerd te worden, inclusief hartslag, hartritme en bloeddruk.

Bij de behandeling van overdosering kunnen algemene ondersteunende maatregelen ter behoud van de vitale functies noodzakelijk zijn. Het wordt niet verwacht dat dialyse nut zou hebben, omdat rotigotine niet door dialyse wordt verwijderd.

Indien het noodzakelijk is de behandeling met rotigotine te staken, dient dit geleidelijk te gebeuren om het maligne neurolepticasyndroom te voorkomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-parkinsonmiddelen, dopamine-agonisten; ATC-code: N04BC09

Rotigotine is een non-ergoline dopamine-agonist voor de behandeling van klachten en symptomen van de ziekte van Parkinson en het Restless Legs Syndrome.

Werkingsmechanisme

Men denkt dat het gunstige effect van rotigotine op de ziekte van Parkinson wordt veroorzaakt door activering van de D₃-, D₂- en D₁-receptoren in de nucleus caudatus en het putamen in de hersenen.

Het exacte werkingsmechanisme van rotigotine als behandeling van RLS is niet bekend. Het wordt aangenomen dat de werking van rotigotine voornamelijk wordt uitgeoefend via dopaminereceptoren.

Farmacodynamische effecten

Gelet op het functionele effect op de verschillende receptor subtypes en hun verdeling in de hersenen, wordt rotigotine omschreven als een D₂- en D₃-receptor agonist die ook effect heeft op D₁-, D₄- en D₅-receptoren. Voor wat betreft de niet-dopaminerge receptoren vertoonde rotigotine een antagonisme voor alfa₂B-receptoren en een agonisme voor 5HT_{1A}-receptoren. Er is geen effect van rotigotine op de 5HT_{2B}-receptor.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies bij het Restless Legs Syndrome

De werkzaamheid van rotigotine werd beoordeeld in 5 placebogecontroleerde studies bij meer dan 1400 patiënten met idiopathisch Restless Legs Syndrome (RLS). Werkzaamheid is aangetoond in gecontroleerde studies, waarbij de patiënten gedurende 29 weken behandeld werden. De werkzaamheid hield gedurende een periode van 6 maanden aan.

De veranderingen vergeleken met de uitgangswaarde in de Internationale RLS beoordelingschaal (IRLS) en CGI-item 1 (ernst van de ziekte) waren de primaire werkzaamheidsparameters. Voor beide primaire eindpunten werden statistisch significante verschillen waargenomen voor de doseringen van 1 mg/24 uur, 2 mg/24 uur en 3 mg/24 uur in vergelijking met placebo. Na een 6 maanden durende onderhoudsbehandeling bij patiënten met matige tot ernstige RLS, verbeterde de initiële IRLS-score van 30,7 tot 20,7 voor placebo en van 30,2 tot 13,8 voor rotigotine. Het gecorrigeerd gemiddelde verschil was -6,5 punt (CI_{95%} -8,7; -4,4, p<0,0001). Het percentage patiënten die een positieve respons hadden op de CGI-schaal (veel verbeterd, zeer veel verbeterd) bedroeg 43,0% voor de groep behandeld met placebo enerzijds en 67,5% voor rotigotine anderzijds (absoluut verschil 24,5% CI_{95%}: 14,2%; 34,8%, p<0,0001).

In een 7 weken durende placebogecontroleerde studie werden polysomnografische parameters onderzocht. Rotigotine reduceerde significant de Periodic limb movement index (PLMI) van 50,9 tot 7,7 versus 37,4 tot 32,7 voor placebo (p<0,0001).

Augmentatie

In twee dubbelblinde placebogecontroleerde studies die 6 maanden duurden, werd klinisch relevante augmentatie waargenomen bij 1,5% van de met rotigotine behandelde patiënten versus 0,5% van de met een placebo behandelde patiënten. In twee open-label follow-upstudies gedurende de 12 daaropvolgende maanden was het klinisch relevante augmentatiepercentage 2,9%. Geen van deze patiënten stopte met de behandeling omwille van augmentatie. In een 5 jaar durende open-labelbehandelingsstudie trad augmentatie op bij 11,9% van de patiënten die werden behandeld met de goedgekeurde doseringen voor RLS (1-3 mg/24 uur) en 5,1% werd als klinisch significant beschouwd. In deze studie vond het merendeel van de augmentatie-episodes plaats in het eerste en tweede jaar van de behandeling. Verder werd in deze studie ook een hogere dosis van 4 mg/24 uur gebruikt die niet is goedgekeurd bij RLS, wat leidde tot hogere percentages van augmentatie.

Klinische studies bij de ziekte van Parkinson

De werkzaamheid van rotigotine bij de behandeling van de tekenen en symptomen van de idiopathische vorm van de ziekte van Parkinson werd geëvalueerd in een multinationalaal ontwikkelingsprogramma voor geneesmiddelen bestaande uit vier centrale, parallelle, gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde studies en drie studies die specifieke aspecten van de ziekte van Parkinson onderzochten.

Twee hoofdstudies (SP512 Deel I en SP513 Deel I) waarin de werkzaamheid van rotigotine bij de behandeling van de tekenen en symptomen van de idiopathische vorm van de ziekte van Parkinson werd onderzocht, werden uitgevoerd onder patiënten die niet gelijktijdig dopamine-agonisten kregen en die nog niet eerder met levodopa waren behandeld of bij wie de eerdere levodopa-behandeling ≤ 6 maanden duurde. Als primaire variabele werden twee componenten van de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) beoordeeld: de Algemene Dagelijkse Levensverrichtingen (ADL) (Deel II) en het Motorisch Onderzoek (Deel III). De werkzaamheid werd bepaald door de reactie van de patiënt op de therapie aan de hand van de verbetering van het percentage responders en van het absolute aantal punten in de waarden van de gecombineerde scores voor ADL en Motorisch Onderzoek (UPDRS Deel II+III).

Tijdens de dubbelblinde studie SP512 Deel I kregen 177 patiënten rotigotine en 96 patiënten een placebo. Daarbij werd de dosis in wekelijkse stappen van 2 mg/24 uur, van 2 mg/24 uur tot een maximale dosis van 6 mg/24 uur, getitreerd tot de optimale individuele rotigotinedosis of placebo. De patiënten in beide behandelingsgroepen werden gedurende 6 maanden op hun optimale dosis gehouden. Aan het einde van de onderhoudsbehandeling was bij 91% van de patiënten in de rotigotinegroep de optimale dosis de toegestane maximale dosis, d.w.z. 6 mg/24 uur. Een verbetering van 20% werd waargenomen bij 48% van de patiënten die rotigotine kregen en bij 19% van de patiënten die een placebo kregen (verschil 29%, CI_{95%} 18%; 39%, $p < 0,0001$). Bij de met rotigotine behandelde patiënten bedroeg de gemiddelde verbetering van de UPDRS-score (Deel II+III) -3,98 punten (basislijn 29,9 punten), terwijl bij de met een placebo behandelde groep een verslechtering van 1,31 punten werd waargenomen (basislijn 30,0 punten). Het verschil was 5,28 punten en statistisch significant ($p < 0,0001$).

Tijdens de dubbelblinde studie SP513 Deel I kregen 213 patiënten rotigotine, 227 ropinirol en 117 patiënten kregen een placebo. Daarbij werd de dosis gedurende 4 weken in wekelijkse stappen van 2 mg/24 uur, van 2 mg/24 uur tot een maximale dosis van 8 mg/24 uur, getitreerd tot de optimale individuele rotigotinedosis. In de ropinirolgroep werd de dosis gedurende 13 weken getitreerd tot de optimale individuele dosis van maximaal 24 mg/dag. De patiënten in beide behandelingsgroepen werden gedurende 6 maanden op hun respectievelijke doses gehouden. Aan het einde van de onderhoudsbehandeling was bij 92% van de patiënten in de rotigotinegroep de optimumdosis de toegestane maximale dosis, d.w.z. 8 mg/24 uur. Een verbetering van 20% werd waargenomen bij 52% van de patiënten die rotigotine kregen, 68% van de patiënten die ropinirol kregen en 30% van de patiënten die een placebo kregen (verschil rotigotine versus placebo 21,7%, CI_{95%} 11,1%; 32,4%, verschil ropinirol versus placebo 38,4%, CI_{95%} 28,1%; 48,6%, verschil ropinirol versus rotigotine 16,6%, CI_{95%} 7,6%; 25,7%). De gemiddelde verbetering van de UPDRS-score (Deel II+III) bedroeg 6,83 punten (basislijn 33,2 punten) in de rotigotinegroep, 10,78 punten in de ropinirolgroep (basislijn 32,2 punten) en 2,33 punten in de placebogroep (basislijn 31,3 punten). Alle verschillen tussen de actieve behandelingen en placebo waren statistisch significant. In deze studie kon niet worden aangetoond dat rotigotine niet inferieur is ten opzichte van ropinirol.

In een daaropvolgende open-labelstudie (SP824), een multicentrische, multinationale studie, werd de verdraagbaarheid onderzocht van het in één nacht overschakelen van ropinirol, pramipexol of cabergoline op rotigotine transdermale pleister en het effect daarvan op de symptomen bij proefpersonen met idiopathische ziekte van Parkinson. 116 patiënten werden omgeschakeld van een eerdere orale behandeling naar een behandeling met rotigotine, dosis tot 8 mg/24 uur. 47 van hen hadden daarvoor tot 9 mg/dag ropinirol gekregen, 47 tot 2 mg/dag pramipexol en 22 tot 3 mg/dag cabergoline. Overschakelen op rotigotine was mogelijk en de dosis moest slechts bij 2 ex-ropinirolpatiënten, 5 ex-pramipexolpatiënten en 4 ex-cabergolinepatiënten minimaal worden aangepast (mediaan 2 mg/24 uur). Er werden verbeteringen vastgesteld in de scores van UPDRS Delen I - IV. Het veiligheidsprofiel was niet verschillend van het profiel dat in eerdere studies werd waargenomen.

In een gerandomiseerde open-labelstudie (SP825) bij patiënten met de ziekte van Parkinson in een vroeg stadium, werden 25 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met rotigotine en 26 naar behandeling met ropinirol. In beide groepen werd de behandeling getitreerd naar de optimale of maximale dosis van respectievelijk 8 mg/24 uur of 9 mg/dag. Bij beide behandelingen werden verbeteringen vastgesteld van de motoriek in de vroege ochtend en van het slapen. Op het vlak van motorische symptomen (UPDRS Deel III) was er een verbetering met $6,3 \pm 1,3$ punten bij patiënten behandeld met rotigotine en met $5,9 \pm 1,3$ punten bij de groep behandeld met ropinirol na 4 weken onderhoudsbehandeling. Op het vlak van slapen (PDSS) was er een verbetering met $4,1 \pm 13,8$ punten voor de patiënten behandeld met rotigotine en met $2,5 \pm 13,5$ punten voor de patiënten behandeld met ropinirol. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar, met uitzondering van reacties op de toedieningsplaats.

In studies SP824 en SP825 die werden uitgevoerd sinds het initiële vergelijkende onderzoek, werd voor rotigotine en ropinirol bij equivalente doses een soortgelijke werkzaamheid vastgesteld.

Twee aanvullende hoofdstudies (SP650DB en SP515) werden uitgevoerd onder patiënten die gelijktijdig behandeld werden met levodopa. Als primaire variabele werd de verlaging van de “off”-tijd (in uren) beoordeeld. De werkzaamheid werd bepaald door de reactie van de patiënt op de therapie aan de hand van de verbetering van het percentage responders en de absolute verbetering van de “off”-tijd.

Tijdens de dubbelblinde studie SP650DB kregen 113 patiënten rotigotine tot een maximale dosis van 8 mg/24 uur, 109 patiënten kregen rotigotine tot een maximale dosis van 12 mg/24 uur en 119 patiënten kregen een placebo. Daarbij werd de dosis in wekelijkse stappen van 2 mg/24 uur, beginnend met 4 mg/24 uur, getitreerd tot de optimale individuele dosis rotigotine of placebo. De patiënten in beide behandelingsgroepen werden gedurende 6 maanden op hun optimale dosis gehouden. Aan het einde van de onderhoudsbehandeling werd een verbetering van ten minste 30% waargenomen bij 57% en 55% van de patiënten die respectievelijk rotigotine 8 mg/24 uur en 12 mg/24 uur kregen en bij 34% van de patiënten die een placebo kregen (verschillen van respectievelijk 22% en 21%, respectievelijk $CI_{95\%}$ 10%; 35% en 8%; 33%, $p < 0,001$ voor beide rotigotinegroepen). Bij de met rotigotine behandelde patiënten bedroeg de gemiddelde verlaging van de “off”-tijd respectievelijk 2,7 en 2,1 uur, terwijl bij de met een placebo behandelde groep een verlaging van 0,9 uur werd waargenomen. De verschillen waren statistisch significant (respectievelijk $p < 0,001$ en $p = 0,003$).

Tijdens de dubbelblinde studie SP515 kregen 201 patiënten rotigotine, 200 pramipexol en 100 patiënten kregen een placebo. Daarbij werd de dosis in wekelijkse stappen van 2 mg/24 uur, van 4 mg/24 uur tot een maximale dosis van 16 mg/24 uur, getitreerd tot de optimale individuele rotigotinedosis. In de pramipexolgroep kregen de patiënten 0,375 mg in de eerste week en 0,75 mg in de tweede week en werd de dosis vervolgens getitreerd tot de individuele optimale dosis in wekelijkse stappen van 0,75 mg tot een maximale dosis van 4,5 mg/dag. De patiënten in beide behandelingsgroepen werden gedurende 4 maanden op hun respectievelijke dosis gehouden. Aan het einde van de onderhoudsbehandeling werd een verbetering van ten minste 30% waargenomen bij 60% van de patiënten die rotigotine kregen, bij 67% van de patiënten die pramipexol kregen en bij 35% van de patiënten die een placebo kregen (verschil rotigotine versus placebo 25%, $CI_{95\%}$ 13%; 36%, verschil pramipexol versus placebo 32%, $CI_{95\%}$ 21%; 43%, verschil pramipexol versus rotigotine 7%, $CI_{95\%}$ -2%; 17%). De gemiddelde verlaging van de “off”-tijd bedroeg 2,5 uur in de rotigotinegroep, 2,8 uur in de pramipexolgroep en 0,9 uur in de placebogroep. Alle verschillen tussen de actieve behandelingen en placebo waren statistisch significant.

Een andere multinationale dubbelblinde studie (SP889) werd uitgevoerd bij 287 patiënten met een vroeg of een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson en bij wie sprake was van onvoldoende controle van vroege ochtendlijke motorische symptomen. 81,5% van deze patiënten werden gelijktijdig met levodopa behandeld. 190 patiënten kregen rotigotine en 97 een placebo. De patiënten werden gedurende 8 weken, in wekelijkse stappen van 2 mg/24 uur, van 2 mg/24 uur tot een maximale dosis van 16 mg/24 uur, getitreerd tot hun optimale dosis rotigotine of placebo. Patiënten in beide behandelingsgroepen werden gedurende 4 weken op hun optimale dosis gehouden. Co-primaire uitkomstmaten waren de vroege ochtendmotoriek, beoordeeld met de UPDRS-score Deel III en de nachtelijke slaapstoornissen, gemeten met de gemodificeerde Parkinsons Disease Sleep Scale (PDSS-2).

Aan het einde van de onderhoudsbehandeling was de gemiddelde UPDRS-score Deel III verbeterd met 7,0 punten bij de met rotigotine behandelde patiëntengroep (basislijn 29,6) en met 3,9 punten bij de placebogroep (basislijn 32,0). Verbeteringen in de gemiddelde PDSS-2 totaalscore waren 5,9 (rotigotine, basislijn 19,3) en 1,9 punten (placebo, basislijn 20,5). Voor de co-primaire variabelen waren de verschillen in behandeling statistisch significant ($p=0,0002$ en $p<0,0001$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Nadat de pleister is aangebracht, wordt continu rotigotine afgegeven door de pleister voor transdermaal gebruik en geabsorbeerd via de huid. Steady-state concentraties worden één tot twee dagen na het aanbrengen van de pleister bereikt en worden op een stabiel niveau gehouden door dagelijks één pleister aan te brengen, die gedurende 24 uur wordt gedragen.

Rotigotineplasmaconcentraties nemen afhankelijk van de dosis toe binnen een dosisbereik van 1 mg/24 uur tot 24 mg/24 uur.

Ongeveer 45% van de werkzame stof in de pleister wordt binnen 24 uur aan de huid afgegeven. De absolute biologische beschikbaarheid na transdermaal gebruik is ongeveer 37%.

Het wisselen van de plaats waar de pleister wordt aangebracht, kan leiden tot dagelijkse verschillen in het plasmaniveau. Verschillen in de biologische beschikbaarheid van rotigotine varieerden van 2% (bovenarm versus zij) tot 46% (schouder versus dij). Er is echter geen indicatie dat dit een relevante invloed heeft op de klinische studieresultaten.

Distributie

De *in vitro* binding van rotigotine aan plasmaproteïnen is ongeveer 92%. Het schijnbare distributievolume bij mensen is ongeveer 84 l/kg.

Biotransformatie

Rotigotine wordt voor een groot deel gemetaboliseerd. Rotigotine wordt zowel gemetaboliseerd door N-dealkylatie als door directe en secundaire conjugatie. *In vitro* resultaten geven aan dat verschillende CYP-isoformen in staat zijn als katalysator te fungeren voor de N-dealkylatie van rotigotine. De belangrijkste metabolieten zijn sulfaten en glucuronideconjugaten van de moederstof evenals N-desalkyl-metabolieten, die biologisch inactief zijn.

De informatie over metabolieten is onvolledig.

Eliminatie

Ongeveer 71% van de rotigotine dosis wordt in de urine uitgescheiden en een kleiner gedeelte van ongeveer 23% wordt via de feces uitgescheiden.

De klaring van rotigotine na transdermale toediening is ongeveer 10 l/min en de totale eliminatiehalfwaardetijd is 5 tot 7 uur. Het farmacokinetische profiel duidt op een bifasische eliminatie met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 2 tot 3 uur.

Omdat de pleister transdermaal wordt gebruikt, wordt geen invloed van voedsel of maag-darmstelselaandoeningen verwacht.

Speciale patiëntengroepen

Omdat de therapie met Rotigotine Xiromed wordt gestart met een lage dosis en geleidelijk wordt getitreerd overeenkomstig de klinische verdraagbaarheid om het optimale therapeutische effect te verkrijgen, is een aanpassing van de dosis vanwege geslacht, gewicht of leeftijd niet noodzakelijk.

Lever- en nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis of een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis werden geen relevante verhogingen van de rotigotineplasmaspiegels gevonden. Rotigotine Xiromed werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Plasmaspiegels van conjugaten van rotigotine en zijn desalkylmetabolieten nemen toe bij een nierfunctiestoornis. Het is echter onwaarschijnlijk dat deze metabolieten bijdragen aan de klinische effecten.

Pediatrische patiënten

Bepaalde farmacokinetische data verzameld bij adolescente patiënten met RLS (13-17 jaar, n=24) die behandeld werden met meerdere doses van 0,5 tot 3 mg/24 uur, toonden aan dat de systemische blootstelling aan rotigotine vergelijkbaar was met die bij volwassenen. Er zijn onvoldoende werkzaamheids- en veiligheidsgegevens om een verband te leggen tussen blootstelling en respons (zie ook pediatrische informatie in rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en toxiciteit op lange termijn werden de belangrijkste effecten in verband gebracht met de aan de dopamine-agonist gerelateerde farmacodynamische effecten en de daaruit voortvloeiende verlaging van de prolactinesecretie.

Na een enkele dosis rotigotine was er sprake van een duidelijke binding aan melanine bevattende weefsels (bijv. ogen) in de gepigmenteerde rat en aap, maar dit nam langzaam af gedurende een observatieperiode van 14 dagen.

Degeneratie van de retina werd waargenomen met behulp van transmissiemicroscopie bij een dosis equivalent aan 2,8 maal de maximale voor mensen aanbevolen dosis op mg/m²-basis in een 3 maanden durende studie bij albinoratten. De effecten waren duidelijker bij vrouwelijke ratten. Aanvullende studies ter verdere beoordeling van de specifieke pathologie zijn niet uitgevoerd. Tijdens de routinematige histopathologische beoordeling van de ogen werd degeneratie van de retina in geen van de toxicologische studies en bij geen van de geteste diersoorten waargenomen. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is onbekend.

In een carcinogeniciteitsstudie ontwikkelden mannelijke ratten Leydig-celtumoren en hyperplasie. Maligne tumoren werden voornamelijk gevonden in de uterus van vrouwelijke ratten met gemiddelde en hoge doseringen. Deze veranderingen zijn bekende effecten van dopamine-agonisten bij ratten na levenslange therapie en worden als niet relevant voor de mens beschouwd.

De effecten van rotigotine op de voortplanting zijn onderzocht bij ratten, konijnen en muizen.

Rotigotine was bij de drie diersoorten niet teratogeen, maar was embryotoxisch bij ratten en muizen bij maternotoxische doses. Rotigotine had geen effect op de mannelijke vruchtbaarheid bij ratten, maar verminderde duidelijk de vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten en muizen, vanwege de effecten op de prolactinespiegels, die met name significant zijn bij knaagdieren.

Rotigotine veroorzaakte geen genmutaties bij de Ames-test, maar vertoonde wel effecten bij de *in vitro* lymfoomtest bij de muis met metabolische activering en geringere effecten zonder metabolische activering. Dit mutagene effect zou kunnen worden toegeschreven aan een clastogeen effect van rotigotine. Dit effect werd *in vivo* niet bevestigd in de micronucleustest bij de muis en de test van de ongeplande DNA-synthese (Unscheduled DNA Synthesis, UDS) bij de rat. Omdat het min of meer parallel liep aan een verlaagde relatieve totale groei van de cellen, kan het gerelateerd zijn aan een cytotoxisch effect van de stof. Daarom is de relevantie van die ene positieve *in vitro* mutageniciteitstest onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Steunlaag:

gepigmenteerd polyethyleen aluminium vapor gecoat polyester, oranje drukinkt

Matrixlaag, die de werkzame stof bevat:

tocopherol

paraffine

povidon K90

siliconen kleefstof

Beschermstrook:

polyesterfilm met fluorsiliconen coating

Afdeklaag:

polyesterfilm met fluorsiliconen coating

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Peel-off sachet: de ene zijde bestaat uit een ethyleencopolymeer (binnenste laag), een aluminiumfolie, een polyethyleenfilm van lage dichtheid en papier; de andere zijde bestaat uit polyethyleen (binnenste laag), aluminium, ethyleencopolymeer en papier.

De doos bevat 7, 14, 28, 30 of 84 (meervoudige verpakking met 3 verpakkingen van 28) pleisters voor transdermaal gebruik, die afzonderlijk in sachets zijn verpakt.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Na gebruik bevat de pleister nog steeds de werkzame stof. Na verwijdering dient de gebruikte pleister dubbel te worden gevouwen, met de hechtkant naar binnen zodat de matrixlaag niet wordt blootgesteld. Plaats de pleister in het originele sachet en gooi dit vervolgens weg. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd of te worden teruggebracht naar de apotheek.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rotigotine Xiromed 2 mg/24 uur pleister voor transdermaal gebruik RVG 129833

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 augustus 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 23 februari 2024.