

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rotigotine Medical Valley 1 mg/24 uur pleister voor transdermaal gebruik

Rotigotine Medical Valley 3 mg/24 uur pleister voor transdermaal gebruik

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rotigotine Medical Valley 1 mg/24 uur pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister geeft 1 mg rotigotine per 24 uur af. Elke pleister van 4,6 cm<sup>2</sup> bevat 1,84 mg rotigotine.

Rotigotine Medical Valley 3 mg/24 uur pleister voor transdermaal gebruik

Elke pleister geeft 3 mg rotigotine per 24 uur af. Elke pleister van 13,8 cm<sup>2</sup> bevat 5,52 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.

Rotigotine Medical Valley 1 mg/24 uur pleister voor transdermaal gebruik

De buitenkant van de steunlaag is beige en heeft de opdruk 'Rotigotine 1 mg/24 h'.

Rotigotine Medical Valley 3 mg/24 uur pleister voor transdermaal gebruik

De buitenkant van de steunlaag is beige en heeft de opdruk 'Rotigotine 3 mg/24 h'.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De aanbevolen dosis wordt uitgedrukt in nominale dosis.

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.

Rotigotine Medical Valley 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***

De behandeling met Rotigotine Medical Valley 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 Medical Valley 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.

### **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 rotigotineklaring. 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.

### **Wijze van toediening**

Rotigotine Medical Valley 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 Medical Valley 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**

#### **Magnetic Resonance Imaging en cardioversie**

De steunlaag van Rotigotine Medical Valley bevat aluminium. Om brandwonden op de huid te voorkomen, moet Rotigotine Medical Valley 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-emetikum 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 Medical Valley, moet de behandeling met Rotigotine Medical Valley worden stopgezet.

### Perifeer oedeem

Perifeer oedeem is waargenomen in klinische studies uitgevoerd bij patiënten met RLS.

### Augmentatie

Augmentatie kan optreden. 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 Medical Valley 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.

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**

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

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

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

<sup>a</sup> High Level Term

<sup>b</sup> Waargenomen bij open-labelstudies

<sup>c</sup> Waargenomen na de marktintroductie

<sup>d</sup> Waargenomen in een datapool (2011) van dubbelblinde, placebogecontroleerde studies

<sup>e</sup> Waargenomen in studies uitgevoerd bij patiënten met de ziekte van Parkinson

#### 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, eetbuien 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](http://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 Syndroom.

#### Werkingsmechanisme

Men denkt dat het gunstige effect van rotigotine op de ziekte van Parkinson wordt veroorzaakt door activering van de D<sub>3</sub>-, D<sub>2</sub>- en D<sub>1</sub>-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 D<sub>2</sub>- en D<sub>3</sub>-receptor agonist die ook effect heeft op D<sub>1</sub>-, D<sub>4</sub>- en D<sub>5</sub>-receptoren. Voor wat betreft de niet-dopaminerge receptoren vertoont rotigotine een antagonisme voor

alfa2B-receptoren en een agonisme voor 5HT1A-receptoren. Er is geen effect van rotigotine op de 5HT2B-receptor.

### Klinische werkzaamheid

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<sub>95%</sub> -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<sub>95%</sub>: 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.

## **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 Medical Valley 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 Medical Valley 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 pediatrie 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/m<sup>2</sup>-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 mét 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:

tocoferol

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 Medical Valley 1 mg/24 uur pleister voor transdermaal gebruik   RVG 133398  
Rotigotine Medical Valley 3 mg/24 uur pleister voor transdermaal gebruik   RVG 133400

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 september 2024

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**