ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Neupro 1 mg/24 h cerotto transdermico
Neupro 3 mg/24 h cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Neupro 1 mg/24 h cerotto transdermico
Ciascun cerotto rilascia 1 mg di rotigotina in 24 ore. Ciascun cerotto di 5 cm^2 contiene 2,25 mg di rotigotina.

Neupro 3 mg/24 h cerotto transdermico
Ciascun cerotto rilascia 3 mg di rotigotina in 24 ore. Ciascun cerotto di 15 cm^2 contiene 6,75 mg di rotigotina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.
Cerotto sottile, a matrice, quadrato, con angoli arrotondati, composto da tre strati.

Neupro 1 mg/24 h cerotto transdermico
La parte esterna dello strato di supporto è di colore beige e presenta la scritta "Neupro 1 mg/24 h".

Neupro 3 mg/24 h cerotto transdermico
La parte esterna dello strato di supporto è di colore beige e presenta la scritta "Neupro 3 mg/24 h".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Neupro è indicato, negli adulti, per il trattamento sintomatico della sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome, RLS) idiopatica, da moderata a grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Le raccomandazioni di dosaggio si riferiscono alla dose nominale.

Si deve iniziare con una dose singola giornaliera di 1 mg/24 h. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata settimanalmente, con incrementi di 1 mg/24 h fino ad un massimo di 3 mg/24 h. La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata ogni sei mesi.

Neupro viene applicato una volta al giorno. Il cerotto deve essere applicato ogni giorno approssimativamente alla stessa ora. Il cerotto rimane a contatto con la cute per 24 ore e viene successivamente sostituito da un cerotto nuovo, posizionato in un diverso sito di applicazione.

Se il paziente dimentica di applicare il cerotto all'ora consueta o se il cerotto si stacca, un altro cerotto deve essere applicato per il resto della giornata.

Interruzione del trattamento
Neupro deve essere interrotto gradualmente. La dose giornaliera deve essere ridotta di 1 mg/24 h preferibilmente a giorni alterni, fino alla completa sospensione di Neupro (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Seguendo questa procedura, non sono stati osservati fenomeni di rebound (peggioramento dei sintomi con intensità superiore a quella iniziale in seguito all'interruzione del trattamento).

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Non è necessario modificare la dose nei pazienti con compromissione epatica, da lieve a moderata. Si consiglia cautela nel trattare pazienti con compromissione epatica grave, poiché ciò può determinare una clearance inferiore di rotigotina. Rotigotina non è stata valutata in questo gruppo di pazienti. Una riduzione della dose può rendersi necessaria in caso di peggioramento della compromissione epatica.

Compromissione renale

Non è necessario modificare la dose nei pazienti con compromissione renale, da lieve a grave, compresi i soggetti sottoposti a dialisi. In caso di peggioramento acuto della funzionalità renale si possono verificare accumuli non attesi di rotigotina (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di rotigotina nei bambini e negli adolescenti non è stata ancora stabilita.
I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Neupro è per uso transdermico.

Il cerotto deve essere applicato sulla cute pulita, asciutta, intatta e sana, in corrispondenza di addome, cosce, anche, fianchi, spalle o braccia. La riapplicazione nello stesso sito deve essere evitata per 14 giorni. Neupro non deve essere collocato sulla cute arrossata, irritata o danneggiata (vedere paragrafo 4.4).

Impiego e manipolazione

Ciascun cerotto è confezionato in bustina e deve essere applicato immediatamente dopo l'apertura della bustina stessa. Staccare una metà dello strato protettivo e applicare la parte adesiva sulla cute, premendola con decisione sulla cute. Quindi, piegare il cerotto all'indietro e staccare l'altra metà dello strato protettivo. Evitare di toccare la parte adesiva del cerotto. Premere con decisione il cerotto sulla cute con il palmo della mano per almeno 30 secondi, in modo che possa aderire bene.

Il cerotto non deve essere tagliato in pezzi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Esami di risonanza magnetica per immagini o cardioversione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Risonanza magnetica per immagini e cardioversione

Lo strato di supporto di Neupro contiene alluminio. Per evitare scottature della cute, Neupro deve essere rimosso se il paziente deve sottoporsi ad un esame di risonanza magnetica per immagini (RMI) o a cardioversione.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ipotensione ortostatica

È noto che gli agonisti della dopamina alterano la regolazione sistemica della pressione arteriosa, con conseguente ipotensione posturale/ortostatica. Tali effetti sono stati osservati anche durante il trattamento con rotigotina ma l'incidenza era simile a quella riscontrata in pazienti trattati con placebo. Si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, soprattutto all'inizio del trattamento, per il rischio di ipotensione ortostatica generalmente associato alla terapia dopaminergica.

Sincope

Negli studi clinici condotti con rotigotina è stata osservata sincope con una frequenza simile a quella osservata nei pazienti trattati con placebo. Poiché i pazienti con patologie cardiovascolari clinicamente rilevanti sono stati esclusi da questi studi, ai pazienti con patologie cardiovascolari gravi è necessario chiedere informazioni circa i sintomi di sincope e pre-sincope.

Insorgenza improvvisa di sonno e sonnolenza

Rotigotina è stata associata alla comparsa di sonnolenza e di episodi di insorgenza improvvisa di sonno. Sono stati descritti casi di insorgenza improvvisa di sonno durante le attività quotidiane, in alcuni casi senza alcun segno premonitore. È opportuno che il medico interroghi costantemente il paziente circa la presenza di sopore o sonnolenza, in quanto il paziente potrebbe non riconoscere questi sintomi senza una domanda specifica in merito. In questo caso, deve essere presa attentamente in considerazione la possibilità di una riduzione del dosaggio o dell'interruzione della terapia.

Disturbi del controllo degli impulsi e altri disturbi correlati

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi e disturbi correlati, inclusa la sindrome da disregolazione dopaminergica. I pazienti e chi si prende cura di loro devono essere consapevoli che, in pazienti trattati con agonisti della dopamina, inclusa rotigotina, possono verificarsi sintomi comportamentali correlati al disturbo del controllo degli impulsi che comprendono gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e compulsiva. In alcuni pazienti è stata osservata la sindrome da disregolazione dopaminergica durante il trattamento con rotigotina. Se si sviluppano tali sintomi, devono essere prese in considerazione la riduzione della dose/la sospensione graduale del trattamento.

Sindrome maligna da neurolettici

Sintomi riconducibili a una sindrome maligna da neurolettici sono stati osservati nei casi di interruzione improvvisa di una terapia dopaminergica. Si raccomanda, pertanto, di ridurre gradualmente il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da astinenza di agonisti della dopamina

Sintomi riconducibili a una sindrome da astinenza di agonisti della dopamina (per esempio dolore, affaticamento, depressione, sudorazione e ansia) sono stati osservati nei casi di interruzione improvvisa di una terapia dopaminergica, pertanto si raccomanda di ridurre gradualmente il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Pensiero e comportamento anormali

Sono stati osservati pensiero e comportamento anormali che possono consistere in una varietà di manifestazioni che includono: ideazione paranoide, delirio, allucinazioni, confusione, comportamento simil-psicotico, disorientamento, comportamento aggressivo, agitazione e vaneggiamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Complicanze fibrotiche

In alcuni pazienti trattati con agenti dopaminergici derivati dell'ergot, sono stati segnalati casi di fibrosi retroperitoneale, infiltrati polmonari, versamento pleurico, ispessimento pleurico, pericardite e valvulopatia cardiaca. Tali complicanze possono regredire in seguito all'interruzione della terapia, ma non sempre si verifica una risoluzione completa.
Sebbene tali reazioni avverse vengano considerate correlate alla struttura ergolinica di questi composti, non è noto se altri agonisti della dopamina, non derivati dell'ergot, possano indurne la comparsa.

Neurolettici

Non somministrare neurolettici come antiemetici ai pazienti trattati con agonisti della dopamina (vedere anche paragrafo 4.5).

Monitoraggio oftalmologico

Si raccomanda un monitoraggio oftalmologico a intervalli regolari, oppure in presenza di disturbi visivi.

Applicazione di calore

Evitare di esporre l'area cutanea su cui è stato applicato il cerotto a fonti di calore quali luce solare eccessiva, cuscinetti termici e altre fonti di calore, quali la sauna o un bagno molto caldo.

Reazioni in sede di applicazione

Possono verificarsi reazioni cutanee, generalmente di intensità lieve o moderata, in corrispondenza del sito di applicazione. Si raccomanda di variare giornalmente il sito di applicazione del cerotto (ad es., da destra a sinistra e dalla parte superiore del corpo a quella inferiore). Evitare di riapplicare il cerotto nello stesso sito per 14 giorni. Se le reazioni in corrispondenza del sito di applicazione permangono per più giorni o sono persistenti, se peggiorano o se la reazione cutanea si estende oltre il sito di applicazione, è opportuno rivalutare il rapporto beneficio/rischio per quel determinato paziente.
In caso di esantema della cute o di irritazione provocata dal cerotto transdermico, evitare l'esposizione alla luce solare diretta dell'area interessata, fino alla guarigione della lesione cutanea poiché l'esposizione alla luce solare può comportare alterazioni del colore della pelle.
In caso di comparsa di una reazione cutanea generalizzata (ad es., eruzione allergica, compresi esantema eritematoso, maculare, papulare o prurito), associata all'uso di Neupro, il trattamento con Neupro deve essere interrotto.

Edema periferico

Negli studi clinici condotti in pazienti affetti dalla sindrome delle gambe senza riposo è stato osservato edema periferico.

Peggioramento

Si può verificare un fenomeno di peggioramento (*augmentation*). Il peggioramento comporta una insorgenza anticipata dei sintomi alla sera (o anche nel pomeriggio), aumento della gravità dei sintomi e diffusione dei sintomi con il coinvolgimento di altre parti del corpo.
In studi a lungo termine condotti con rotigotina, la maggior parte degli episodi di peggioramento si sono verificati durante il primo e il secondo anno di trattamento. Dosi più elevate dell'intervallo di dosaggio approvato per la RLS devono essere evitate perché possono portare a tassi di peggioramento più elevati (vedere paragrafo 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sensibilità ai solfiti

Neupro contiene sodio metabisolfito, un solfito che, in alcuni soggetti sensibili, può causare reazioni di tipo allergico, inclusi sintomi anafilattici ed episodi asmatici che mettono in pericolo la vita del paziente, o episodi asmatici meno gravi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dal momento che rotigotina è un agonista della dopamina, si presume che gli antagonisti della dopamina, quali i neurolettici (ad es. fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni) o la metoclopramide possano ridurre l'efficacia del Neupro e, pertanto, la loro somministrazione contemporanea deve essere evitata. A causa dei possibili effetti additivi, deve essere usata prudenza nei pazienti che assumono sedativi, o altri deprimenti del SNC (sistema nervoso centrale) (ad es. benzodiazepine, antipsicotici, antidepressivi) o alcol in combinazione con rotigotina.

La somministrazione contemporanea di L-dopa e carbidopa con rotigotina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di rotigotina, e rotigotina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di L-dopa e carbidopa.

La somministrazione contemporanea di domperidone con rotigotina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di rotigotina.

In volontari sani, la somministrazione contemporanea di omeprazolo (inibitore del CYP2C19), a dosi di 40 mg al giorno, non ha avuto effetti sulla farmacocinetica e sul metabolismo di rotigotina.

La somministrazione contemporanea di rotigotina (3 mg/24 h) non ha modificato la farmacodinamica e la farmacocinetica dei contraccettivi orali (0,03 mg etinilestradiolo, 0,15 mg levonorgestrel). Non sono state studiate interazioni con altre forme di contraccezione ormonale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile, contraccezione nelle donne

Durante il trattamento con rotigotina, le donne in età fertile, per la prevenzione di gravidanze, devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo.

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di rotigotina nelle gestanti. Dagli studi condotti sugli animali non risultano effetti teratogeni nei ratti e nei conigli, mentre nei ratti e nei topi, in seguito alla somministrazione di dosi tossiche per le femmine gravide, sono stati osservati effetti embriotossici (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto. L'uso di rotigotina deve essere evitato durante la gravidanza.

Allattamento

Dal momento che rotigotina riduce la secrezione di prolattina nell'uomo, ci si attende un effetto inibitorio sulla lattazione. Gli studi condotti nel ratto hanno evidenziato che rotigotina e/o il/i suo/i metabolita/i vengono escreti nel latte materno. In assenza di dati nell'uomo, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

Fertilità

Per le informazioni sugli studi di fertilità, vedere paragrafo 5.3.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rotigotina può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.
I pazienti trattati con rotigotina, che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi, non devono guidare e non devono dedicarsi ad attività (ad es., utilizzare macchinari) in cui l'alterato stato di vigilanza possa esporre loro stessi o altre persone al rischio di gravi incidenti o morte, fino a che tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere anche i paragrafi 4.4 e 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In base all'analisi dei dati complessivi derivati da studi clinici controllati con placebo, comprendenti un totale di 748 pazienti trattati con Neupro e 214 pazienti trattati con placebo, nel 65,5% dei pazienti trattati con Neupro e nel 33,2% dei pazienti trattati con placebo si è manifestata almeno una reazione avversa.

All'inizio della terapia possono verificarsi reazioni avverse di tipo dopaminergico, quali nausea e vomito. Esse sono generalmente di intensità lieve o moderata e transitorie, anche se il trattamento non viene interrotto.

Reazioni avverse segnalate in più del 10% dei pazienti trattati con Neupro sono nausea, reazioni in sede di applicazione, condizioni asteniche e cefalea.

Negli studi in cui la sede di applicazione è stata cambiata, come descritto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel foglio illustrativo, il 34,2% dei 748 pazienti trattati con Neupro ha mostrato reazioni in sede di applicazione. La maggior parte di tali reazioni era di intensità lieve o moderata e limitata alla sede di applicazione, e, nel 7,2% dei soggetti, ha portato all'interruzione del trattamento con Neupro.

Tasso di interruzione

Il tasso d'interruzione è stato studiato in 3 studi clinici di durata fino a 3 anni. La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento è stata del 25-38% durante il primo anno, del 10% nel secondo anno e dell'11% nel terzo anno. Deve essere effettuata una valutazione periodica dell'efficacia, insieme alla valutazione della sicurezza che comprenda il fenomeno del peggioramento *(augmentation)*.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente riassume le reazioni avverse al farmaco riportate in tutti gli studi aggregati sopra menzionati condotti in pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo e dall'esperienza post-marketing. All'interno delle classificazioni per sistemi ed organi, le reazioni avverse vengono elencate per frequenza (numero pazienti attesi di sviluppare la reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 fino a <1/10); non comune (≥1/1000 fino a <1/100); raro (≥1/10000 fino a <1/1000); molto raro (<1/10000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità che può includere angioedema,			

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

		edema della lingua ed edema delle labbra			
Disturbi psichiatrici		Attacchi di sonno/ insorgenza improvvisa di sonno, disturbi del desiderio sessuale[a] (compresi ipersessualità, aumento della libido), insonnia, disturbo del sonno, sogni anormali, disturbo del controllo degli impulsi[a, d] (compresi gioco d'azzardo patologico, stereotipia/ punding, alimentazione incontrollata/ disturbo dell'alimentazione[b], shopping compulsivo[c])	Disturbo ossessivo compulsivo, agitazione[d]	Comportamento aggressivo/ aggressione[b], disorientamento[d]	Sindrome da alterata regolazione della dopamina[c], disturbi della percezione[e] (inclusi allucinazioni, allucinazioni visive, allucinazioni uditive, illusione), incubi[e], paranoia[e], stato confusionale[e], disturbo psicotico[e], delirio[e], vaneggiamento[e]
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Sonnolenza			Capogiro[e], alterazioni della coscienza NCA[e] (inclusi sincope, sincope vasovagale, perdita di coscienza), discinesia[e], capogiro posturale[e], letargia[e], convulsione[e]
Patologie dell'occhio					Visione offuscata[e], compromissione della visione[e], fotopsia[e]
Patologie dell'orecchio e del labirinto					Vertigine[e]
Patologie cardiache					Palpitazioni[e], fibrillazione atriale[e],

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

					tachicardia sopraventricolare[e]
Patologie vascolari		Ipertensione	Ipotensione ortostatica		Ipotensione[e]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					Singhiozzi[e]
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito, dispepsia			Stipsi[e], bocca secca[e], dolore addominale[e], diarrea[c]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito			Eritema[e], iperidrosi[e], prurito generalizzato[e], irritazione della cute[e], dermatite da contatto[e], eruzione cutanea generalizzata[e]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					Disfunzione erettile[e]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di applicazione e di instillazione[a] (compresi eritema, prurito, irritazione, eruzione cutanea, dermatite, vescicole, dolore, eczema, infiammazione, gonfiore, alterazione del colore, papule, esfoliazione, orticaria, ipersensibilità), condizioni asteniche[a] (compresi affaticament	Irritabilità, edema periferico			

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	o, astenia e malessere)				
Esami diagnostici					Peso diminuito[e], enzima epatico aumentato[e] (inclusi AST, ALT, GGT), peso aumentato[e], frequenza cardiaca aumentata[e], CPK aumentata,[d,e]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura					Caduta[e]
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo					Rabdomiolisi[c]

[a] Termine di Alto Livello
[b] Osservati negli studi in aperto
[c] Osservati successivamente alla immissione in commercio
[d] Osservati in un pool di dati del 2011 da studi in doppio cieco controllati con placebo.
[e] Osservati in studi eseguiti in pazienti con malattia di Parkinson

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Insorgenza improvvisa di sonno e sonnolenza

Rotigotina è stata associata a sonnolenza, comprendente un'eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di improvvisa insorgenza di sonno. In casi isolati, "l'insorgenza improvvisa di sonno" si è verificata mentre il paziente era alla guida di un autoveicolo, con conseguenti incidenti stradali (vedere anche i paragrafi 4.4 e 4.7).

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e compulsiva, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, inclusa rotigotina (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le reazioni avverse più probabili sarebbero quelle legate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina e comprendono: nausea, vomito, ipotensione, movimenti involontari, allucinazioni, confusione, convulsioni e altri segni di stimolazione dopaminergica centrale.

Gestione del sovradosaggio

Non sono noti antidoti per trattare il sovradosaggio da agonisti della dopamina. In caso di sospetto sovradosaggio, deve essere presa in considerazione la rimozione del(i) cerotto(i), in quanto dopo la rimozione del(i) cerotto(i) l'assorbimento del principio attivo viene interrotto e la concentrazione plasmatica di rotigotina si riduce rapidamente. Il paziente deve essere sottoposto ad attento monitoraggio, comprendente la valutazione della frequenza e del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa.
Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure terapeutiche generali volte a mantenere stabili i segni vitali. La dialisi non è ritenuta utile, poiché rotigotina non è eliminata con la dialisi.

Se è necessario interrompere rotigotina, questo deve essere fatto gradualmente per prevenire la sindrome neurolettica maligna.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiparkinsoniani, agonisti della dopamina; codice ATC: N04BC09.

Rotigotina è un agonista non ergolinico della dopamina, indicato per il trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson e della sindrome delle gambe senza riposo.

Meccanismo d'azione

Si ritiene che rotigotina esplichi i suoi effetti positivi sulla malattia di Parkinson attraverso l'attivazione dei recettori D_3, D_2 e D_1 del caudato-putamen dell'encefalo.

Il preciso meccanismo di azione di rotigotina nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo non è noto. Si ritiene che rotigotina possa esercitare la propria attività principalmente tramite i recettori della dopamina.

Effetti farmacodinamici

Per quanto riguarda l'attività funzionale ai vari sottotipi di recettore e la loro distribuzione nel cervello, rotigotina è un'agonista del recettore D_2 e D_3 che agisce anche sui recettori D_1, D_4 e D_5. Per quanto concerne i recettori non-dopaminergici, rotigotina ha mostrato attività antagonista verso il recettore alfa2B ed attività agonista verso i recettori 5HT1A, ma nessuna attività sul recettore 5HT2B.

Efficacia clinica

L'efficacia di rotigotina è stata valutata in 5 studi controllati con placebo, con più di 1400 pazienti, con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica. L'efficacia è stata dimostrata in studi controllati in pazienti trattati fino a 29 settimane. L'effetto è stato mantenuto per un periodo di 6 mesi.

Le variazioni dal basale nella International RLS Rating Scale (IRLS) e CGI-parametro 1 (gravità della malattia), erano i parametri di efficacia primaria. Per entrambi gli endpoint primari sono state osservate differenze statisticamente significative rispetto al placebo alle dosi 1 mg/24h, 2 mg/24h e 3

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

mg/24h. Dopo 6 mesi di trattamento di mantenimento in pazienti con RLS da moderata a grave, i valori di base della scala IRLS sono migliorati da 30,7 a 20,7 per il gruppo placebo e da 30,2 a 13,8 per il gruppo rotigotina. La differenza media adattata era di -6,5 punti (CI 95% -8,7; -4,4, p< 0,0001). I pazienti responsivi valutati tramite la CGI-I (molto migliorato, estremamente migliorato) sono stati del 43,0% e del 67,5% per placebo e rotigotina rispettivamente (differenza 24,5% CI 95%: 14,2%; 34,8%, p<0,0001).
In uno studio controllato verso placebo della durata di 7 settimane, sono stati valutati i parametri polisonnografici. Rotigotina ha significativamente ridotto l'indice di movimento periodico dell'arto (Periodic Limb Movement Index: PLMI) da 50,9 a 7,7 vs 37,4 a 32,7 per il placebo (p< 0,0001).

Peggioramento

In due studi in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 6 mesi, un peggioramento clinicamente rilevante è stato osservato nell'1,5% dei pazienti trattati con rotigotina rispetto allo 0,5% dei pazienti trattati con placebo. In due studi di follow-up in aperto, condotti durante i 12 mesi seguenti, la percentuale di peggioramento clinicamente rilevante è stata del 2,9%. Nessuno di questi pazienti ha interrotto la terapia a causa del peggioramento. In uno studio di trattamento in aperto della durata di 5 anni si è verificato un peggioramento nell'11,9% dei pazienti trattati con le dosi approvate per il trattamento della sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome, RLS) (1-3 mg/24 h) e nel 5,1% è stato considerato clinicamente rilevante. In questo studio la maggior parte degli episodi di peggioramento si sono verificati durante il primo e il secondo anno di trattamento. Inoltre in questo studio è stata usata anche una dose più alta pari a 4 mg/24 h, che non è approvata per il trattamento dell'RLS, e che ha portato a tassi più elevati di peggioramento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l'applicazione il cerotto transdermico rilascia costantemente rotigotina, che viene assorbita attraverso la cute. Le concentrazioni allo stato stazionario *(steady-state)* vengono raggiunte dopo uno o due giorni dall'applicazione del cerotto e si mantengono stabili con un'applicazione giornaliera del cerotto per 24 ore. Le concentrazioni plasmatiche di rotigotina mostrano un aumento proporzionale alla dose negli intervalli compresi tra 1 mg/24 h e 24 mg/24 h.

In 24 ore viene rilasciato approssimativamente il 45% del principio attivo contenuto nel cerotto. La biodisponibilità assoluta dopo applicazione transdermica è di circa il 37%.

La rotazione del sito di applicazione del cerotto può comportare differenze giornaliere dei livelli plasmatici. Le differenze della biodisponibilità di rotigotina sono comprese tra 2% (arto superiore versus fianco) e 46% (spalla versus coscia). Tuttavia, non vi sono indizi di un impatto rilevante sull'esito clinico.

Distribuzione

In vitro, il legame di rotigotina alle proteine plasmatiche è di circa 92%.
Il volume apparente di distribuzione nell'uomo è di circa 84 L/kg.

Biotrasformazione

Rotigotina viene ampiamente metabolizzata. Il metabolismo avviene tramite N-dealchilazione e coniugazione diretta e secondaria. I risultati ottenuti *in vitro* indicano che differenti isoforme di CYP sono in grado di catalizzare la N-dealchilazione di rotigotina. I metaboliti principali sono solfati e glucuronidi coniugati del prodotto principale, oltre che metaboliti N-dealchilati, biologicamente inattivi.
I dati sui metaboliti sono incompleti.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Eliminazione

Circa il 71% di rotigotina viene escreto nelle urine e una parte minore, corrispondente al 23% circa, viene eliminata con le feci.
La clearance di rotigotina dopo somministrazione transdermica è di circa 10 L/min e l'emivita di eliminazione totale è compresa tra 5 e 7 ore. Il profilo farmacocinetico mostra un'eliminazione bifasica con un'emivita iniziale di circa 2-3 ore.

Dal momento che il medicinale viene somministrato per via transdermica, non sono attese alterazioni legate alla presenza di cibo o di disturbi gastrointestinali.

Categorie particolari di pazienti

Poiché la terapia con Neupro viene iniziata con una dose bassa, che viene gradualmente aumentata, in base alla tollerabilità clinica al fine di ottenere un risultato terapeutico ottimale, non è necessario modificare la dose in base al sesso, al peso o all'età.

Compromissione epatica e renale

Nei pazienti con moderata compromissione epatica o con compromissione renale, da lieve a grave, non sono stati osservati aumenti significativi dei livelli plasmatici di rotigotina. Neupro non è stato studiato nei pazienti con grave compromissione epatica.
I livelli plasmatici dei coniugati di rotigotina e dei suoi metaboliti dealchilati aumentano in presenza di compromissione renale. Tuttavia, è improbabile che tali metaboliti contribuiscano alla comparsa degli effetti clinici.

Popolazione pediatrica

I limitati dati farmacocinetici ottenuti in pazienti adolescenti con sindrome delle gambe senza riposo (13-17 anni, n=24), dopo trattamento con dosi multiple da 0,5 a 3 mg/24 h, hanno mostrato che l'esposizione sistemica a rotigotina era simile a quella osservata negli adulti. I dati di efficacia/sicurezza sono insufficienti per stabilire una relazione tra l'esposizione e la risposta (vedere anche le informazioni pediatriche nel paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dose ripetuta e a lungo termine, gli effetti principali erano associati alla farmacodinamica degli agonisti della dopamina e alla conseguente riduzione della secrezione di prolattina.
Dopo una dose singola di rotigotina, nel ratto pigmentato e nella scimmia il legame con i tessuti contenenti melanina (cioè, gli occhi) era evidente, ma regrediva lentamente nei 14 giorni del periodo di osservazione.
In uno studio di 3 mesi, condotto su ratti albini, è stata osservata tramite microscopia a trasmissione una degenerazione retinica in seguito alla somministrazione di dosi equivalenti a 2,8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, calcolata in mg/m^2. Gli effetti sono stati più pronunciati nei ratti femmina. Non sono stati condotti ulteriori studi al fine di valutare la patologia specifica. In nessuno degli studi tossicologici condotti e in nessuna delle specie animali impiegate è stata osservata una degenerazione retinica all'esame istopatologico routinario dell'occhio. La rilevanza clinica di questi dati per l'uomo è ancora sconosciuta.
In uno studio di carcinogenesi, nei ratti maschi sono stati riscontrati tumori e iperplasia delle cellule di Leydig. La comparsa di tumori maligni è stata riscontrata prevalentemente nell'utero di femmine trattate con dosi medie e alte. Tali alterazioni rappresentano effetti ben noti degli agonisti della dopamina nel ratto in seguito a trattamento life-long e sono considerate non rilevanti per l'uomo.
Gli effetti di rotigotina sulla riproduzione sono stati studiati nel ratto, nel coniglio e nel topo. Rotigotina si è dimostrata non teratogena in tutte e tre le specie, ma è risultata embriotossica nel ratto e nel topo in seguito a somministrazione di dosi tossiche per le femmine gravide. Nel ratto rotigotina non ha avuto effetti sulla fertilità maschile, ma ha indotto una riduzione significativa della fertilità

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

femminile nel ratto e nel topo a causa dei suoi effetti sui livelli di prolattina, che nei roditori sono particolarmente significativi.

Rotigotina non ha indotto mutazioni geniche nel test di Ames, ma ha mostrato effetti nel test *in vitro* sul linfoma nel topo (*Mouse Lymphoma Assay*) dopo attivazione metabolica ed effetti meno marcati senza attivazione metabolica. Tale effetto mutageno è stato attribuito ad un effetto clastogenico di rotigotina. Questo effetto non è stato confermato *in vivo* nel test del micronucleo nel topo (*Mouse Micronucleus Test*) e nel test della sintesi non programmata del DNA (*Unscheduled DNA Synthesis*, UDS) nel ratto. Dal momento che si è dimostrato più o meno parallelo ad una riduzione relativa della crescita totale delle cellule, può essere correlato ad un effetto citotossico della sostanza. Pertanto, il significato di un singolo risultato positivo nel test mutagenico *in vitro* non è noto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Strato di supporto

Pellicola in poliestere rivestita di silicone e alluminio,
colorata con uno strato di pigmento (titanio diossido (E171), pigmento giallo 95, pigmento rosso 166) e riportante una scritta (pigmento rosso 144, pigmento giallo 95, pigmento nero 7).

Matrice autoadesiva

Poli(dimetilsilossano, trimetilsilil silicato)-copolimerizzato,
Povidone K90,
sodio metabisolfito (E223),
ascorbile palmitato (E304) e
DL-α-tocoferolo (E307).

Strato protettivo
Pellicola in poliestere rivestita con fluoropolimero trasparente.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina a strappo in scatola di plastica: un lato è costituito da un copolimero di etilene (strato interno), una pellicola di alluminio, una pellicola in polietilene a bassa densità e carta; l'altro lato è costituito da polietilene (strato interno), alluminio, copolimero di etilene e carta.

La scatola contiene 7, 14, 28, 30 o 84 (confezione multipla contenente 3 confezioni da 28) cerotti transdermici sigillati in bustina singola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Dopo l'uso il cerotto contiene ancora il principio attivo. Dopo la rimozione, piegare il cerotto a metà, con lo strato adesivo rivolto verso l'interno, in modo da non esporre la matrice, quindi riporlo nella bustina originale e smaltirlo. Ogni cerotto utilizzato o non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente o reso alla farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neupro 1 mg/24 h cerotto transdermico
EU/1/05/331/038
EU/1/05/331/040
EU/1/05/331/041
EU/1/05/331/044
EU/1/05/331/056

Neupro 3 mg/24 h cerotto transdermico
EU/1/05/331/047
EU/1/05/331/049
EU/1/05/331/050
EU/1/05/331/053
EU/1/05/331/058

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Febbraio 2006
Data dell'ultimo rinnovo: 22 Gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Neupro 2 mg/24 h cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun cerotto rilascia 2 mg di rotigotina in 24 ore. Ciascun cerotto di 10 cm^2 contiene 4,5 mg di rotigotina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.
Cerotto sottile, a matrice, quadrato, con angoli arrotondati, composto da tre strati. La parte esterna dello strato di supporto è di colore beige e presenta la scritta "Neupro 2 mg/24 h".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sindrome delle gambe senza riposo

Neupro è indicato, negli adulti; per il trattamento sintomatico della sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome, RLS) idiopatica, da moderata a grave.

Malattia di Parkinson

Neupro è indicato per il trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson idiopatica, in fase iniziale come monoterapia (cioè senza levodopa) o in combinazione con levodopa, ovvero nel corso della malattia, incluse le fasi tardive, quando l'efficacia della levodopa si riduce o diventa discontinua e compaiono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (effetto fine dose o fenomeni "on/off").

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le raccomandazioni di dosaggio si riferiscono alla dose nominale.

Sindrome delle gambe senza riposo

Si deve iniziare con una dose singola giornaliera di 1 mg/24 h. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata settimanalmente, con incrementi di 1 mg/24 h fino ad un massimo di 3 mg/24 h. La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata ogni sei mesi.

Malattia di Parkinson

Posologia in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale:
Una singola dose di 2 mg/24 h deve essere iniziata e aumentata settimanalmente di 2 mg/24 h fino al raggiungimento della dose efficace, fino ad un massimo di 8 mg/24 h. In alcuni pazienti la somministrazione di 4 mg/24 h può corrispondere alla dose efficace. Nella maggior parte dei pazienti la dose efficace viene raggiunta entro 3 o 4 settimane, con dosi di 6 mg/24 h o 8 mg/24 h, rispettivamente.
La dose massima è di 8 mg/24 h.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Posologia in pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata con presenza di fluttuazioni:
Una singola dose di 4 mg/24 h deve essere iniziata e aumentata settimanalmente di 2 mg/24 h fino al raggiungimento della dose efficace, fino ad un massimo di 16 mg/24 h.
In alcuni pazienti la somministrazione di 4 mg/24 h o 6 mg/24 h può corrispondere alla dose efficace. Nella maggior parte dei pazienti la dose efficace viene raggiunta entro 3 – 7 settimane, con dosi di 8 mg/24 h, fino ad un massimo di 16 mg/24 h.

Per dosi superiori a 8 mg/24 h, è possibile utilizzare cerotti multipli per ottenere la dose finale: ad es. si possono ottenere 10 mg/24 h combinando un cerotto da 6 mg/24 h e un cerotto da 4 mg/24 h.

Neupro viene applicato una volta al giorno. Il cerotto deve essere applicato ogni giorno approssimativamente alla stessa ora. Il cerotto rimane a contatto con la cute per 24 ore e viene successivamente sostituito da un cerotto nuovo, posizionato in un diverso sito di applicazione.

Se il paziente dimentica di applicare il cerotto all'ora consueta o se il cerotto si stacca, un altro cerotto deve essere applicato per il resto della giornata.

Interruzione del trattamento

Sindrome delle gambe senza riposo

Neupro deve essere interrotto gradualmente. La dose giornaliera deve essere ridotta di 1 mg/24 h per volta, possibilmente a giorni alterni, fino alla sospensione completa di Neupro (vedere paragrafo 4.4). Seguendo questa procedura, non sono stati osservati fenomeni di rebound (peggioramento dei sintomi con intensità superiore a quella iniziale in seguito all'interruzione del trattamento).

Malattia di Parkinson

Neupro deve essere interrotto gradualmente. La dose giornaliera deve essere ridotta di 2 mg/24 h per volta, possibilmente a giorni alterni, fino alla completa sospensione di Neupro (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Compromissione epatica
Non è necessario modificare la dose nei pazienti con compromissione epatica, da lieve a moderata. Si consiglia cautela nel trattare pazienti con compromissione epatica grave, poiché ciò può determinare una clearance inferiore di rotigotina. Rotigotina non è stata valutata in questo gruppo di pazienti. Una riduzione della dose può rendersi necessaria in caso di peggioramento della compromissione epatica.

Compromissione renale
Non è necessario modificare la dose nei pazienti con compromissione renale, da lieve a grave, compresi i soggetti sottoposti a dialisi. In caso di peggioramento acuto della funzionalità renale si possono verificare accumuli non attesi di rotigotina (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di rotigotina nei bambini e negli adolescenti non è stata ancora stabilita.
I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Neupro nella popolazione pediatrica nella malattia di Parkinson.

Modo di somministrazione

Neupro è per uso transdermico.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il cerotto deve essere applicato sulla cute pulita, asciutta, intatta e sana, in corrispondenza di addome, cosce, anche, fianchi, spalle o braccia. La riapplicazione nello stesso sito deve essere evitata per 14 giorni. Neupro non deve essere collocato sulla cute arrossata, irritata o danneggiata (vedere paragrafo 4.4).

Impiego e manipolazione

Ciascun cerotto è confezionato in bustina e deve essere applicato immediatamente dopo l'apertura della bustina stessa. Staccare una metà dello strato protettivo e applicare la parte adesiva sulla cute, premendola con decisione sulla cute. Quindi, piegare il cerotto all'indietro e staccare l'altra metà dello strato protettivo. Evitare di toccare la parte adesiva del cerotto. Premere con decisione il cerotto sulla cute con il palmo della mano per almeno 30 secondi, in modo che possa aderire bene.

Il cerotto non deve essere tagliato in pezzi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Esami di risonanza magnetica per immagini o cardioversione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Se un paziente affetto da malattia di Parkinson non rispondesse adeguatamente al trattamento con rotigotina, il passaggio ad un altro agonista della dopamina potrebbe fornire benefici aggiuntivi (vedere paragrafo 5.1).

Entrambe le indicazioni

Risonanza magnetica per immagini e cardioversione

Lo strato di supporto di Neupro contiene alluminio. Per evitare scottature della cute, Neupro deve essere rimosso se il paziente deve sottoporsi ad un esame di risonanza magnetica per immagini (RMI) o a cardioversione.

Ipotensione ortostatica

È noto che gli agonisti della dopamina alterano la regolazione sistemica della pressione arteriosa, con conseguente ipotensione posturale/ortostatica. Tali effetti sono stati osservati anche durante il trattamento con rotigotina, ma l'incidenza era simile a quella riscontrata in pazienti trattati con placebo.
Si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, soprattutto all'inizio del trattamento, per il rischio di ipotensione ortostatica generalmente associato alla terapia dopaminergica.

Sincope

Negli studi clinici condotti con rotigotina è stata osservata sincope con una frequenza simile a quella osservata nei pazienti trattati con placebo. Poiché i pazienti con patologie cardiovascolari clinicamente rilevanti sono stati esclusi da questi studi, ai pazienti con patologie cardiovascolari gravi è necessario chiedere informazioni circa i sintomi di sincope e pre-sincope.

Insorgenza improvvisa di sonno e sonnolenza

Rotigotina è stata associata alla comparsa di sonnolenza e di episodi di insorgenza improvvisa di sonno. Sono stati descritti casi di insorgenza improvvisa di sonno durante le attività quotidiane, in alcuni casi senza alcun segno premonitore. È opportuno che il medico interroghi costantemente il paziente circa la presenza di sopore o sonnolenza, in quanto il paziente potrebbe non riconoscere

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

questi sintomi senza una domanda specifica in merito. In questo caso, deve essere presa attentamente in considerazione la possibilità di una riduzione del dosaggio o dell'interruzione della terapia.

Disturbi del controllo degli impulsi e altri disturbi correlati

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi e disturbi correlati, inclusa la sindrome da disregolazione dopaminergica. I pazienti e chi si prende cura di loro devono essere consapevoli che, in pazienti trattati con agonisti della dopamina, inclusa rotigotina, possono verificarsi sintomi comportamentali correlati al disturbo del controllo degli impulsi che comprendono gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e compulsiva. In alcuni pazienti è stata osservata la sindrome da disregolazione dopaminergica durante il trattamento con rotigotina. Se si sviluppano tali sintomi, devono essere prese in considerazione la riduzione della dose/la sospensione graduale del trattamento.

Sindrome maligna da neurolettici

Sintomi riconducibili a una sindrome maligna da neurolettici sono stati osservati nei casi di interruzione improvvisa di una terapia dopaminergica. Si raccomanda, pertanto, di ridurre gradualmente il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da astinenza di agonisti della dopamina

Sintomi riconducibili a una sindrome da astinenza di agonisti della dopamina (per esempio dolore, affaticamento, depressione, sudorazione e ansia) sono stati osservati nei casi di interruzione improvvisa di una terapia dopaminergica, pertanto si raccomanda di ridurre gradualmente il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Pensiero e comportamento anormali
Sono stati osservati pensiero e comportamento anormali che possono consistere in una varietà di manifestazioni che includono: ideazione paranoide, delirio, allucinazioni, confusione, comportamento simil-psicotico, disorientamento, comportamento aggressivo, agitazione e vaneggiamento.

Complicanze fibrotiche

In alcuni pazienti trattati con agenti dopaminergici derivati dell'ergot, sono stati segnalati casi di fibrosi retroperitoneale, infiltrati polmonari, versamento pleurico, ispessimento pleurico, pericardite e valvulopatia cardiaca. Tali complicanze possono regredire in seguito all'interruzione della terapia, ma non sempre si verifica una risoluzione completa.
Sebbene tali reazioni avverse vengano considerate correlate alla struttura ergolinica di questi composti, non è noto se altri agonisti della dopamina, non derivati dell'ergot, possano indurne la comparsa.

Neurolettici

Non somministrare neurolettici come antiemetici ai pazienti trattati con agonisti della dopamina (vedere anche paragrafo 4.5).

Monitoraggio oftalmologico

Si raccomanda un monitoraggio oftalmologico a intervalli regolari, oppure in presenza di disturbi visivi.

Applicazione di calore

Evitare di esporre l'area cutanea su cui è stato applicato il cerotto a fonti di calore quali luce solare eccessiva, cuscinetti termici e altre fonti di calore, quali la sauna o un bagno molto caldo.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Reazioni in sede di applicazione

Possono verificarsi reazioni cutanee, generalmente di intensità lieve o moderata, in corrispondenza del sito di applicazione. Si raccomanda di variare giornalmente il sito di applicazione del cerotto (ad es. da destra a sinistra e dalla parte superiore del corpo a quella inferiore). Evitare di riapplicare il cerotto nello stesso sito per 14 giorni. Se le reazioni in corrispondenza del sito di applicazione permangono per più giorni o sono persistenti, se peggiorano o se la reazione cutanea si estende oltre il sito di applicazione, è opportuno rivalutare il rapporto beneficio/rischio per quel determinato paziente.
In caso di esantema della cute o di irritazione provocati dal cerotto transdermico, evitare l'esposizione alla luce solare diretta dell'area interessata fino alla guarigione della lesione cutanea poiché l'esposizione alla luce solare può comportare alterazioni del colore della pelle.
In caso di comparsa di una reazione cutanea generalizzata (ad es. eruzione allergica, compresi esantema eritematoso, maculare, papulare o prurito) associata all'uso di Neupro, il trattamento con Neupro deve essere interrotto.

Edema periferico

Negli studi clinici nei pazienti affetti da malattia di Parkinson, dopo 6 mesi la frequenza specifica di edema periferico è risultata circa del 4% ed è rimasta tale durante l'intero periodo di osservazione di 36 mesi. Negli studi clinici condotti in pazienti affetti dalla sindrome delle gambe senza riposo è stato osservato edema periferico.

Sensibilità ai solfiti

Neupro contiene sodio metabisolfito, un solfito che, in alcuni soggetti sensibili, può causare reazioni di tipo allergico, inclusi sintomi anafilattici ed episodi asmatici che mettono in pericolo di vita il paziente o episodi asmatici meno gravi.

Osservate nei pazienti con malattia di Parkinson

Reazioni avverse di tipo dopaminergico

L'incidenza di alcune reazioni avverse di tipo dopaminergico, come allucinazioni, discinesia ed edema periferico è generalmente più elevata quando rotigotina è somministrata in combinazione a L-dopa in pazienti affetti da malattia di Parkinson. Al momento della prescrizione di rotigotina, si dovrà tener conto di questi aspetti.

Reazioni distoniche

In pazienti affetti da malattia di Parkinson, in seguito all'inizio o all'incremento della dose di rotigotina sono state occasionalmente segnalate reazioni distoniche comprendenti distonia, postura anomala, torcicollo e pleurototono (sindrome di Pisa). Sebbene le reazioni distoniche possano essere un sintomo della malattia di Parkinson, i sintomi in alcuni di questi pazienti sono migliorati dopo la riduzione o la sospensione della rotigotina. Se si verifica una reazione distonica, è necessario rivedere il regime terapeutico dopaminergico e prendere in considerazione una modifica della dose di rotigotina.

Osservato nei pazienti con la sindrome delle gambe senza riposo

Peggioramento

Si può verificare un fenomeno di peggioramento (*augmentation*). Il peggioramento comporta una insorgenza anticipata dei sintomi alla sera (o anche nel pomeriggio), aumenta della gravità dei sintomi e diffusione dei sintomi con il coinvolgimento di altre parti del corpo. In studi a lungo termine condotti con rotigotina, la maggior parte degli episodi di peggioramento si sono verificati durante il primo e il secondo anno di trattamento. Dosi più elevate dell'intervallo di dosaggio approvato per la RLS devono essere evitate perché possono portare a tassi di peggioramento più elevati (vedere paragrafo 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dal momento che rotigotina è un agonista della dopamina, si presume che gli antagonisti della dopamina, quali i neurolettici (ad es. fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni) o la metoclopramide possano ridurre l'efficacia del Neupro e, pertanto, la loro somministrazione contemporanea deve essere evitata. A causa dei possibili effetti additivi, deve essere usata prudenza nei pazienti che assumono sedativi o altri deprimenti del SNC (sistema nervoso centrale) (ad es., benzodiazepine, antipsicotici, antidepressivi), o alcol in combinazione con rotigotina.

La somministrazione contemporanea di L-dopa e carbidopa con rotigotina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di rotigotina, e rotigotina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di L-dopa e carbidopa.

La somministrazione contemporanea di domperidone con rotigotina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di rotigotina.

In volontari sani, la somministrazione contemporanea di omeprazolo (inibitore del CYP2C19), a dosi di 40 mg al giorno, non ha avuto effetti sulla farmacocinetica e sul metabolismo di rotigotina.

Neupro può potenziare reazioni avverse dopaminergiche della L-dopa e può provocare e/o esacerbare discinesie preesistenti, come descritto per altri agonisti della dopamina.

La somministrazione contemporanea di rotigotina (3 mg/24 h) non ha modificato la farmacodinamica e la farmacocinetica dei contraccettivi orali (0,03 mg etinilestradiolo, 0,15 mg levonorgestrel). Non sono state studiate interazioni con altre forme di contraccezione ormonale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile, contraccezione nelle donne

Durante il trattamento con rotigotina, le donne in età fertile, per la prevenzione di gravidanze, devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo.

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di rotigotina nelle gestanti. Dagli studi condotti sugli animali non risultano effetti teratogeni nei ratti e nei conigli, mentre nei ratti e nei topi, in seguito alla somministrazione di dosi tossiche per le femmine gravide, sono stati osservati effetti embriotossici (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto. L'uso di rotigotina deve essere evitato durante la gravidanza.

Allattamento

Dal momento che rotigotina riduce la secrezione di prolattina nell'uomo, ci si attende un effetto inibitorio sulla lattazione. Gli studi condotti nel ratto hanno evidenziato che rotigotina e/o il/i suo/i metabolita/i vengono escreti nel latte materno. In assenza di dati nell'uomo, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

Fertilità

Per le informazioni sugli studi di fertilità, vedere paragrafo 5.3.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rotigotina può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti trattati con rotigotina, che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi, non devono guidare e non devono dedicarsi ad attività (ad es. utilizzare macchinari) in cui l'alterato stato di vigilanza possa esporre loro stessi o altre persone al rischio di gravi incidenti o morte, fino a che tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere anche i paragrafi 4.4 e 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Sindrome delle gambe senza riposo

Riassunto del profilo di sicurezza

In base all'analisi dei dati complessivi derivati da studi clinici controllati con placebo, comprendenti un totale di 748 pazienti trattati con Neupro e 214 pazienti trattati con placebo, nel 65,5% dei pazienti trattati con Neupro e nel 33,2% dei pazienti trattati con placebo si è manifestata almeno una reazione avversa.

All'inizio della terapia possono verificarsi reazioni avverse di tipo dopaminergico, quali nausea e vomito. Esse sono generalmente di intensità lieve o moderata e transitorie, anche se il trattamento non viene interrotto.

Reazioni avverse segnalate in più del 10% dei pazienti trattati con Neupro sono nausea, reazioni in sede di applicazione, condizioni asteniche e cefalea.

Negli studi in cui la sede di applicazione è stata cambiata, come descritto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel foglio illustrativo, il 34,2% dei 748 pazienti trattati con Neupro ha mostrato reazioni in sede di applicazione. La maggior parte di tali reazioni era di intensità lieve o moderata e limitata alla sede di applicazione, e, nel 7,2% dei soggetti, ha portato all'interruzione del trattamento con Neupro.

Tasso di interruzione

Il tasso d'interruzione è stato studiato in 3 studi clinici di durata fino a 3 anni. La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento è stata del 25-38% durante il primo anno, del 10% nel secondo anno e dell'11% nel terzo anno. Deve essere effettuata una valutazione periodica dell'efficacia, insieme alla valutazione della sicurezza che comprenda il fenomeno del peggioramento *(augmentation)*.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente riassume le reazioni avverse al farmaco riportate in tutti gli studi aggregati sopra menzionati condotti in pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo e dall'esperienza post-marketing. All'interno delle classificazioni per sistemi ed organi, le reazioni avverse vengono elencate per frequenza (numero pazienti attesi di sviluppare la reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 fino a <1/10); non comune (≥1/1000 fino a <1/100); raro (≥1/10000 fino a <1/1000); molto raro (<1/10000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità che può includere angioedema, edema della			

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
		lingua ed edema delle labbra			
Disturbi psichiatrici		Attacchi di sonno/ insorgenza improvvisa di sonno, disturbi del desiderio sessuale[a] (compresi ipersessualità, aumento della libido), insonnia, disturbo del sonno, sogni anormali, disturbo del controllo degli impulsi[a, d] (compresi gioco d'azzardo patologico, stereotipia/ punding, alimentazione incontrollata/ disturbo dell'alimentazione[b], shopping compulsivo[c])	Disturbo ossessivo compulsivo, agitazione[d]	Comportamento aggressivo/ aggressione[b], disorientamento[d],	Sindrome da alterata regolazione della dopamina[c], disturbi della percezione[e] (inclusi allucinazioni, allucinazioni visive, allucinazioni uditive, illusione), incubi[e], paranoia[e], stato confusionale[e], disturbo psicotico[e], delirio[e], vaneggiamento[e]
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Sonnolenza			Capogiro[e], alterazioni della coscienza NCA[e] (inclusi sincope, sincope vasovagale, perdita di coscienza), discinesia[e], capogiro posturale[e], letargia[e], convulsione[e]
Patologie dell'occhio					Visione offuscata[e], compromissione della visione[e], fotopsia[e]

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto					Vertigine[e]
Patologie cardiache					Palpitazioni[e], fibrillazione atriale[e], tachicardia sopraventricolare[e]
Patologie vascolari		Ipertensione	Ipotensione ortostatica		Ipotensione[e]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					Singhiozzi[e]
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito, dispepsia			Stipsi[e], bocca secca[e], dolore addominale[e], diarrea[c]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito			Eritema[e], iperidrosi[e], prurito generalizzato[e], irritazione della cute[e], dermatite da contatto[e], eruzione cutanea generalizzata[e]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					Disfunzione erettile[e]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di applicazione e di instillazione[a] (compresi eritema, prurito, irritazione, eruzione cutanea, dermatite, vescicole, dolore, eczema, infiammazione,	Irritabilità, edema periferico			

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
	gonfiore, alterazione del colore, papule, esfoliazione, orticaria, ipersensibilità), condizioni asteniche[a] (compresi affaticamento, astenia e malessere)				
Esami diagnostici					Peso diminuito[e], enzima epatico aumentato[e] (inclusi AST, ALT, GGT), peso aumentato[e], frequenza cardiaca aumentata[e], CPK aumentata[d,e]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura					Caduta[e]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Rabdomiolisi[c]

[a] Termine di Alto Livello
[b] Osservati negli studi in aperto
[c] Osservati successivamente alla immissione in commercio
[d] Osservati in un pool di dati del 2011, da studi condotti in doppio cieco, controllati con placebo.
[e] Osservati in studi eseguiti in pazienti con malattia di Parkinson

Malattia di Parkinson

Riassunto del profilo di sicurezza

In base all'analisi dei dati complessivi derivati da studi clinici controllati con placebo, comprendenti un totale di 1.307 pazienti trattati con Neupro e 607 pazienti trattati con placebo, nel 72,5% dei pazienti trattati con Neupro e nel 58,0% dei pazienti trattati con placebo si è manifestata almeno una reazione avversa.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

All'inizio della terapia possono verificarsi reazioni avverse di tipo dopaminergico, quali nausea e vomito. Esse sono generalmente di intensità lieve o moderata e transitorie, anche se il trattamento non viene interrotto.

Reazioni avverse segnalate in più del 10% dei pazienti trattati con il cerotto transdermico Neupro sono nausea, vomito, reazioni in sede di applicazione, sonnolenza, capogiro e cefalea.

Negli studi in cui la sede di applicazione è stata cambiata, come descritto nelle istruzioni fornite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel foglio illustrativo, il 35,7% degli 830 pazienti trattati con il cerotto transdermico Neupro ha mostrato reazioni nella sede di applicazione. La maggior parte di tali reazioni era di intensità lieve o moderata e limitata alla sede di applicazione, e, solo nel 4,3% di tutti i pazienti trattati, ha portato all'interruzione del trattamento con Neupro.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente riassume le reazioni avverse al farmaco riportate in tutti gli studi aggregati sopra menzionati condotti in pazienti affetti da malattia di Parkinson e dall'esperienza post-marketing. All'interno delle classificazioni per sistemi ed organi, le reazioni avverse vengono elencate per frequenza (numero pazienti attesi di sviluppare la reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 fino a <1/10); non comune (≥1/1000 fino a <1/100); raro (≥1/10000 fino a <1/1000); molto raro (<1/10000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

MedDRA classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Non nota**
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità che può includere angioedema, edema della lingua ed edema delle labbra		
Disturbi psichiatrici		Disturbi della percezione[a] (compresi allucinazioni, allucinazioni visive, allucinazioni uditive, illusioni), insonnia, disturbo del sonno, incubi, sogni anormali, disturbo del controllo degli impulsi[a, d] (compresi gioco d'azzardo patologico, stereotipia/ punding,	Attacchi di sonno/ insorgenza improvvisa di sonno, paranoia, disturbi del desiderio sessuale[a] (compresi ipersessualità, aumento della libido), stato confusionale, disorientamento[d], agitazione[d]	Disturbo psicotico, disturbo ossessivo compulsivo, comportamento aggressivo/ aggressione[b], delirio[d], vaneggiamento[d]	Sindrome da alterata regolazione della dopamina[c]

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
		alimentazione incontrollata/ disturbo dell'alimentazione[b], shopping compulsivo[c])			

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, capogiro, cefalea	Disturbi della coscienza NCA[a] (compresi sincope, sincope vasovagale, perdita di coscienza), discinesia, capogiro posturale, letargia		Convulsioni	Sindrome della testa cadente[c,e]
Patologie dell'occhio			Visione offuscata, compromissione della visione, fotopsia		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini			
Patologie cardiache		Palpitazioni	Fibrillazione atriale	Tachicardia sopraventricolare	
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica, ipertensione	Ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Singhiozzo			
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Stipsi, bocca secca, dispepsia	Dolore addominale		Diarrea[c]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema, iperidrosi, prurito	Prurito generalizzato, irritazione cutanea, dermatite da contatto	Rash generalizzato	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di applicazione e instillazione[a] (compresi eritema, prurito, irritazione, eruzione cutanea, dermatite, vescicole, dolore, eczema, infiammazione, gonfiore, alterazione del colore, papule, esfoliazione, orticaria, ipersensibilità)	Edema periferico, condizioni asteniche[a] (compresi affaticamento, astenia, malessere)		Irritabilità	
Esami diagnostici		Riduzione del peso	Aumento degli enzimi epatici (compresi AST, ALT, γGT), aumento del peso, aumento della frequenza cardiaca, aumento del CPK[d]		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Rabdomiolisi[c]

[a] Termine di Alto Livello
[b] Osservati negli studi in aperto
[c] Osservati successivamente alla immissione in commercio
[d] Osservati in un pool di dati del 2011, da studi condotti in doppio cieco, controllati con placebo.
[e] Osservati solo in pazienti con malattia di Parkinson

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Entrambe le indicazioni

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Insorgenza improvvisa di sonno e sonnolenza
Rotigotina è stata associata a sonnolenza, comprendente un'eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di improvvisa insorgenza di sonno. In casi isolati, "l'insorgenza improvvisa di sonno" si è verificata mentre il paziente era alla guida di un autoveicolo, con conseguenti incidenti stradali (vedere anche i paragrafi 4.4 e 4.7).

Disturbi del controllo degli impulsi
Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e compulsiva possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, inclusa rotigotina (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le reazioni avverse più probabili sarebbero quelle legate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina e comprendono: nausea, vomito, ipotensione, movimenti involontari, allucinazioni, confusione, convulsioni e altri segni di stimolazione dopaminergica centrale.

Gestione del sovradosaggio

Non sono noti antidoti per trattare il sovradosaggio da agonisti della dopamina. In caso di sospetto sovradosaggio, deve essere presa in considerazione la rimozione del(i) cerotto(i) in quanto dopo la rimozione del(i) cerotto(i) l'assorbimento del principio attivo viene interrotto e la concentrazione plasmatica di rotigotina si riduce rapidamente. Il paziente deve essere sottoposto ad attento monitoraggio, comprendente la valutazione della frequenza e del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa.
Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure terapeutiche generali volte a mantenere stabili i segni vitali. La dialisi non è ritenuta utile, poiché rotigotina non è eliminata con la dialisi.

Se è necessario interrompere rotigotina, questo deve essere fatto gradualmente per prevenire la sindrome neurolettica maligna.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiparkinsoniani, agonisti della dopamina; codice ATC: N04BC09.

Rotigotina è un agonista non ergolinico della dopamina, indicato per il trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson e della sindrome delle gambe senza riposo.

Meccanismo d'azione

Si ritiene che rotigotina esplichi i suoi effetti positivi sulla malattia di Parkinson attraverso l'attivazione dei recettori D_3, D_2 e D_1 del caudato-putamen dell'encefalo.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il preciso meccanismo di azione di rotigotina nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo non è noto. Si ritiene che rotigotina possa esercitare la propria attività principalmente tramite i recettori della dopamina.

Effetti farmacodinamici

Per quanto riguarda l'attività funzionale ai vari sottotipi di recettore e la loro distribuzione nel cervello, rotigotina è un'agonista del recettore D_2 e D_3 che agisce anche sui recettori D_1, D_4 e D_5. Per quanto concerne i recettori non-dopaminergici, rotigotina ha mostrato attività antagonista verso il recettore alfa2B ed attività agonista verso i recettori 5HT1A, ma nessuna attività sul recettore 5HT2B.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici nella sindrome delle gambe senza riposo

L'efficacia di rotigotina è stata valutata in 5 studi controllati con placebo, con più di 1400 pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica. L'efficacia è stata dimostrata in studi controllati in pazienti trattati fino a 29 settimane. L'effetto è stato mantenuto per un periodo di 6 mesi.

Le variazioni dal basale nella International RLS Rating Scale (IRLS) e CGI-parametro 1 (gravità della malattia) erano i parametri di efficacia primaria. Per entrambi gli endpoint primari sono state osservate differenze statisticamente significative rispetto al placebo alle dosi 1 mg/24h, 2 mg/24h e 3 mg/24h. Dopo 6 mesi di trattamento di mantenimento in pazienti con RLS da moderata a grave, i valori di base della scala IRLS sono migliorati da 30,7 a 20,7 per il gruppo placebo e da 30,2 a 13,8 per il gruppo rotigotina. La differenza media adattata era di -6,5 punti (CI 95% -8,7; -4,4, $p< 0,0001$). I pazienti responsivi valutati tramite la CGI-I (molto migliorato, estremamente migliorato) sono stati del 43,0% e del 67,5% per placebo e rotigotina rispettivamente (differenza 24,5% CI 95%: 14,2%; 34,8%, $p<0,0001$).
In uno studio controllato verso placebo della durata di 7 settimane, sono stati valutati i parametri polisonnografici. Rotigotina ha significativamente ridotto l'indice di movimento periodico dell'arto (Periodic Limb Movement Index: PLMI) da 50,9 a 7,7 *vs* 37,4 a 32,7 per il placebo ($p< 0,0001$).

Peggioramento

In due studi in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 6 mesi, un peggioramento clinicamente rilevante è stato osservato nell'1,5% dei pazienti trattati con rotigotina rispetto allo 0,5% dei pazienti trattati con placebo. In due studi di follow-up in aperto, condotti durante i 12 mesi seguenti, la percentuale di peggioramento clinicamente rilevante è stata del 2,9%. Nessuno di questi pazienti ha interrotto la terapia a causa del peggioramento. In uno studio di trattamento in aperto della durata di 5 anni si è verificato un peggioramento nell'11,9% dei pazienti trattati con le dosi approvate per il trattamento della sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome, RLS) (1-3 mg/24h) e nel 5,1% è stato considerato clinicamente rilevante. In questo studio la maggior parte degli episodi di peggioramento si sono verificati durante il primo e il secondo anno di trattamento. Inoltre in questo studio è stata usata anche una dose più alta pari a 4 mg/24 h, che non è approvata per il trattamento dell'RLS, e che ha portato a tassi più elevati di peggioramento.

Studi clinici nella malattia di Parkinson

L'efficacia di rotigotina nel trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson idiopatica è stata valutata in un programma di sviluppo clinico multinazionale, comprensivo di quattro studi pivotal, in doppio cieco, controllati verso placebo, randomizzati a gruppi paralleli e di tre studi che hanno valutato aspetti specifici della malattia di Parkinson.

Due studi pivotal (SP512 Parte I e SP513 Parte I), che hanno valutato l'efficacia di rotigotina nel trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson idiopatica, sono stati condotti in pazienti che non avevano ricevuto terapia concomitante con agonisti della dopamina e che o non erano mai

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

stati trattati con L-dopa o trattati con L-dopa per un periodo ≤ a 6 mesi. L'endpoint primario era il valore della sezione *Activities of Daily Living* (ADL), parte II, più la sezione *Motor Examination*, parte III, dell'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS).
L'efficacia è stata determinata in base alla risposta alla terapia da parte del soggetto, in termini di percentuale di responsivi e di miglioramento espresso come valore assoluto alle scale ADL e Motor Examination (UPDRS parte II+III).

Nello studio in doppio cieco SP512 Parte I, rotigotina è stata somministrata a 177 pazienti mentre il placebo a 96 pazienti. La dose di rotigotina o di placebo è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale e somministrata ai pazienti con incrementi settimanali di 2 mg/24 h, iniziando con 2 mg/24 h e fino ad una dose massima di 6 mg/24 h. I pazienti di ciascun gruppo hanno ricevuto la propria dose di mantenimento ottimale per 6 mesi.
Al termine della terapia di mantenimento, nel 91% dei soggetti inseriti nel gruppo trattato con rotigotina la dose ottimale è stata la dose massima consentita, vale a dire 6 mg/24 h. Un miglioramento pari al 20% è stato riscontrato nel 48% dei soggetti trattati con rotigotina e nel 19% dei soggetti trattati con placebo (differenza 29%, $CI_{95\%}$ 18%; 39%, p<0,0001). Con rotigotina, il miglioramento medio nel punteggio UPDRS (parti II+III) è stato pari a -3,98 punti (valore basale 29,9 punti), mentre nel gruppo trattato con placebo è stato registrato un peggioramento di 1,31 punti (valore basale 30,0 punti). La differenza, statisticamente significativa, è stata di 5,28 punti (p<0,0001).

Nello studio in doppio cieco SP513 Parte I, rotigotina è stata somministrata a 213 pazienti, 227 pazienti sono stati trattati con ropinirolo e 117 pazienti hanno ricevuto placebo. La dose di rotigotina è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale e somministrata ai pazienti con incrementi settimanali di 2 mg/24 h, iniziando con 2 mg/24 h fino ad una dose massima di 8 mg/24 h, nell'arco di 4 settimane. Nel gruppo trattato con ropinirolo, la dose è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale, fino ad un massimo di 24 mg/die, nell'arco di 13 settimane. I pazienti inseriti in ciascun gruppo hanno ricevuto la propria dose di mantenimento per 6 mesi.
Al termine della terapia di mantenimento, nel 92% dei soggetti inseriti nel gruppo trattato con rotigotina, la dose ottimale era la dose massima consentita, vale a dire 8 mg/24 h. Un miglioramento pari al 20% è stato riscontrato nel 52% dei soggetti trattati con rotigotina, nel 68% dei soggetti trattati con ropinirolo e nel 30% dei soggetti trattati con placebo (differenza rotigotina *vs* placebo 21,7%, $CI_{95\%}$ 11,1%; 32,4%, differenza ropinirolo *vs* placebo 38,4%, $CI_{95\%}$ 28,1%; 48,6%, differenza ropinirolo *vs* rotigotina 16,6%, $CI_{95\%}$ 7,6%; 25,7%). Il miglioramento medio nel punteggio UPDRS (parti II+III) era di 6,83 punti (valore basale 33,2 punti) nel gruppo trattato con rotigotina, 10,78 punti nel gruppo trattato con ropinirolo (valore basale 32,2 punti) e 2,33 punti nel gruppo placebo (valore basale 31,3 punti). Tutte le differenze tra i trattamenti attivi e il placebo erano statisticamente significative. Questo studio non ha dimostrato la non inferiorità di rotigotina rispetto a ropinirolo.

In uno studio successivo in aperto (SP824), multicentrico, multinazionale, sono stati studiati la tollerabilità del passaggio immediato da ropinirolo, pramipexolo o cabergolina a rotigotina cerotto transdermico ed il suo effetto sui sintomi nei soggetti con malattia di Parkinson idiopatica. A 116 pazienti la precedente terapia orale è stata sostituita con rotigotina fino a 8 mg/24h. Di questi pazienti, 47 erano stati trattati con ropinirolo fino a 9 mg/die, 47 erano stati trattati con pramipexolo fino a 2 mg/die e 22 erano stati trattati con cabergolina fino a 3 mg/die. Il passaggio a rotigotina è stato possibile effettuando un minimo aggiustamento del dosaggio (mediana 2 mg/24h). Tale aggiustamento del dosaggio si è reso necessario solo in 2 pazienti precedentemente trattati con ropinirolo, in 5 pazienti con pramipexolo ed in 4 pazienti con cabergolina. Sono stati osservati miglioramenti nei punteggi UPDRS parti I-IV. Il profilo di sicurezza è rimasto immodificato rispetto a quello osservato negli studi precedenti.

In uno studio randomizzato in aperto (SP825), condotto in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale, 25 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con rotigotina e 26 a ropinirolo. In entrambi i bracci il trattamento è stato titolato alla dose ottimale o massima di 8 mg/24h o di 9mg/die, rispettivamente. Entrambi i trattamenti hanno mostrato miglioramenti nella funzionalità motoria del primo mattino e nel sonno. I sintomi motori (UPDRS Parte III) sono migliorati di 6,3 ±1,3 punti nei pazienti trattati con rotigotina, e di 5,9±1,3 punti nel gruppo trattato con ropinirolo dopo 4 settimane di mantenimento. Il sonno (PDSS) è migliorato di 4,1±13,8 punti per i pazienti trattati con rotigotina e di

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

2,5±13,5 punti per i pazienti trattati con ropinirolo. Il profilo di sicurezza era comparabile ad eccezione delle reazioni al sito di applicazione.

Negli studi SP824 e SP825, condotti successivamente allo studio comparativo iniziale, rotigotina e ropinirolo, somministrati a dosi equivalenti, hanno dimostrato efficacia comparabile.

Due ulteriori studi pivotal (SP650DB e SP515) sono stati condotti in pazienti sottoposti contemporaneamente a terapia con levodopa. L'endpoint primario è stato la riduzione del tempo "off" (ore). L'efficacia è stata determinata in base alla risposta alla terapia da parte del soggetto, in termini di percentuale di responsivi e di miglioramento del valore assoluto della durata del tempo "off".

Nello studio in doppio cieco SP650DB, 113 pazienti hanno ricevuto rotigotina fino a una dose massima di 8 mg/24 h, 109 pazienti hanno ricevuto rotigotina fino a una dose massima di 12 mg/24 h e 119 pazienti placebo. La dose di rotigotina o di placebo è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale e somministrata ai pazienti con incrementi settimanali di 2 mg/24 h, iniziando con 4 mg/24 h. I pazienti di ciascun gruppo hanno ricevuto la propria dose di mantenimento ottimale per 6 mesi. Al termine della terapia di mantenimento, è stato riscontrato un miglioramento pari ad almeno il 30% nel 57% e nel 55% dei soggetti a cui erano stati rispettivamente somministrati 8 mg/24 h e 12 mg/24 h di rotigotina e nel 34% dei soggetti trattati con placebo (differenze rispettivamente 22% e 21%, $CI_{95\%}$ rispettivamente 10%; 35% e 8%; 33%, p<0,001 per entrambi i gruppi trattati con rotigotina). Con rotigotina, la riduzione media del tempo "off" è stata rispettivamente pari a 2,7 e 2,1 ore, mentre nel gruppo trattato con placebo è stata registrata una riduzione di 0,9 ore. Le differenze sono state statisticamente significative (rispettivamente p<0,001 e p=0,003).

Nello studio in doppio cieco SP515, 201 pazienti hanno ricevuto rotigotina, 200 pazienti hanno ricevuto pramipexolo e 100 pazienti hanno ricevuto placebo. La dose di rotigotina è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale e somministrata ai pazienti con incrementi settimanali di 2 mg/24 h, iniziando con 4 mg/24 h e fino ad una dose massima di 16 mg/24 h. Nel gruppo trattato con pramipexolo, i pazienti hanno ricevuto 0,375 mg la prima settimana, 0,75 mg la seconda settimana e la dose è stata titolata in ulteriori incrementi settimanali di 0,75 mg fino al raggiungimento della dose ottimale, fino ad un massimo di 4,5 mg/die. I pazienti inseriti in ciascun gruppo hanno ricevuto la propria dose di mantenimento per 4 mesi.
Al termine della terapia di mantenimento, un miglioramento pari ad almeno il 30% è stato riscontrato nel 60% dei soggetti trattati con rotigotina, nel 67% dei soggetti trattati con pramipexolo e nel 35% dei soggetti trattati con placebo (differenza rotigotina *vs* placebo 25%, $CI_{95\%}$ 13%; 36%, differenza pramipexolo *vs* placebo 32%, $CI_{95\%}$ 21%; 43%, differenza pramipexolo *vs* rotigotina 7%, $CI_{95\%}$ -2%; 17%). La riduzione media del tempo "off" è stata di 2,5 ore nel gruppo trattato con rotigotina, di 2,8 ore nel gruppo trattato con pramipexolo e di 0,9 ore nel gruppo placebo. Tutte le differenze tra i trattamenti attivi e il placebo sono state statisticamente significative.

Un ulteriore studio multinazionale in doppio cieco (SP889) è stato condotto in 287 pazienti affetti da malattia di Parkinson in fase iniziale o avanzata con insufficiente controllo dei sintomi motori del primo mattino. L'81,5% di questi pazienti era in terapia concomitante con levodopa. 190 pazienti hanno assunto rotigotina e 97 placebo. La dose di rotigotina o di placebo è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale e somministrata ai pazienti con incrementi settimanali di 2 mg/24h, iniziando con 2 mg/24h e fino ad una dose massima di 16 mg/24h per 8 settimane, seguita da un periodo di mantenimento di 4 settimane. La funzionalità motoria del primo mattino, valutata mediante la UPDRS parte III, e i disturbi del sonno notturno, misurati mediante la Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-2) modificata, erano gli endpoint coprimari. Alla fine del mantenimento il punteggio medio dell'UPDRS parte III era migliorato di 7,0 punti nei pazienti trattati con rotigotina (valore basale 29,6) e di 3,9 punti nel gruppo trattato con placebo (valore basale 32,0). I miglioramenti nel punteggio totale medio PDSS-2 erano di 5,9 punti (rotigotina, valore basale 19,3) e di 1,9 punti (placebo, valore basale 20,5). Per le variabili coprimarie le differenze tra i trattamenti erano statisticamente significative (p=0,0002 e p<0,0001).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l'applicazione il cerotto transdermico rilascia costantemente rotigotina, che viene assorbita attraverso la cute. Le concentrazioni allo stato stazionario (*steady-state)* vengono raggiunte dopo uno o due giorni dall'applicazione del cerotto e si mantengono stabili con un'applicazione giornaliera del cerotto per 24 ore. Le concentrazioni plasmatiche di rotigotina mostrano un aumento proporzionale alla dose negli intervalli compresi tra 1 mg/24 h e 24 mg/24 h.

In 24 ore viene rilasciato approssimativamente il 45% del principio attivo contenuto nel cerotto. La biodisponibilità assoluta dopo applicazione transdermica è di circa il 37%.

La rotazione del sito di applicazione del cerotto può comportare differenze giornaliere dei livelli plasmatici. Le differenze della biodisponibilità di rotigotina sono comprese tra il 2% (arto superiore versus fianco) e il 46% (spalla versus coscia). Tuttavia, non vi sono indizi di un impatto rilevante sull'esito clinico.

Distribuzione

In vitro, il legame di rotigotina alle proteine plasmatiche è di circa il 92%.
Il volume apparente di distribuzione nell'uomo è di circa 84 L/kg.

Biotrasformazione

Rotigotina viene ampiamente metabolizzata. Il metabolismo avviene tramite N-dealchilazione e coniugazione diretta e secondaria. I risultati ottenuti *in vitro* indicano che differenti isoforme di CYP sono in grado di catalizzare la N-dealchilazione di rotigotina. I metaboliti principali sono solfati e glucuronidi coniugati del prodotto principale, oltre che metaboliti N-dealchilati, biologicamente inattivi.
I dati sui metaboliti sono incompleti.

Eliminazione

Circa il 71% di rotigotina viene escreto nelle urine e una parte minore, corrispondente al 23% circa, viene eliminata con le feci.
La clearance di rotigotina dopo somministrazione transdermica è di circa 10 L/min e l'emivita di eliminazione totale è compresa tra 5 e 7 ore. Il profilo farmacocinetico mostra un'eliminazione bifasica con un'emivita iniziale di circa 2-3 ore.

Dal momento che il medicinale viene somministrato per via transdermica, non sono attese alterazioni legate alla presenza di cibo o di disturbi gastrointestinali.

Categorie particolari di pazienti

Poiché la terapia con Neupro viene iniziata con una dose bassa, che viene gradualmente aumentata in base alla tollerabilità clinica al fine di ottenere un risultato terapeutico ottimale, non è necessario modificare la dose in base al sesso, al peso o all'età.

Compromissione epatica e renale

Nei pazienti con moderata compromissione epatica o con compromissione renale, da lieve a grave, non sono stati osservati aumenti significativi dei livelli plasmatici di rotigotina. Neupro non è stato studiato nei pazienti con grave compromissione epatica.
I livelli plasmatici dei coniugati di rotigotina e dei suoi metaboliti dealchilati aumentano in presenza di compromissione della funzione renale. Tuttavia, è improbabile che tali metaboliti contribuiscano alla comparsa degli effetti clinici.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica

I limitati dati farmacocinetici ottenuti in pazienti adolescenti con sindrome delle gambe senza riposo (13-17 anni, n=24), dopo trattamento con dosi multiple da 0,5 a 3 mg/24h, hanno dimostrato che l'esposizione sistemica a rotigotina era simile a quella osservata negli adulti. I dati di efficacia/sicurezza sono insufficienti per stabilire una relazione tra l'esposizione e la risposta (vedere anche le informazioni pediatriche nel paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dose ripetuta e a lungo termine, gli effetti principali erano associati alla farmacodinamica degli agonisti della dopamina e alla conseguente riduzione della secrezione di prolattina.
Dopo una somministrazione singola di rotigotina, nel ratto pigmentato e nella scimmia il legame con i tessuti contenenti melanina (cioè gli occhi) era evidente, ma regrediva lentamente nei 14 giorni del periodo di osservazione.
In uno studio di 3 mesi, condotto sui ratti albini, è stata osservata tramite microscopia a trasmissione una degenerazione retinica in seguito alla somministrazione di dosi equivalenti a 2,8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, calcolata in mg/m^2. Gli effetti sono stati più pronunciati nei ratti femmine. Non sono stati condotti ulteriori studi al fine di valutare la patologia specifica. In nessuno degli studi tossicologici condotti e in nessuna delle specie animali impiegate è stata osservata una degenerazione retinica all'esame istopatologico routinario dell'occhio. La rilevanza clinica di questi dati per l'uomo è ancora sconosciuta.
In uno studio di carcinogenesi, nei ratti maschi sono stati riscontrati tumori e iperplasia delle cellule di Leydig. La comparsa di tumori maligni è stata riscontrata prevalentemente nell'utero di femmine trattate con dosi medie e alte. Tali alterazioni rappresentano effetti ben noti degli agonisti della dopamina nel ratto in seguito a trattamento life-long e sono considerati non rilevanti per l'uomo.
Gli effetti di rotigotina sulla riproduzione sono stati studiati nel ratto, nel coniglio e nel topo. Rotigotina si è dimostrata non teratogena in tutte e tre le specie, ma è risultata embriotossica nel ratto e nel topo in seguito a somministrazione di dosi tossiche per le femmine gravide. Nel ratto, rotigotina non ha avuto effetti sulla fertilità maschile, ma ha indotto una riduzione significativa della fertilità femminile nel ratto e nel topo a causa dei suoi effetti sui livelli di prolattina, che nei roditori sono particolarmente significativi.

Rotigotina non ha indotto mutazioni geniche nel test di Ames, ma ha mostrato effetti nel test *in vitro* sul linfoma nel topo (*Mouse Lymphoma Assay*) dopo attivazione metabolica ed effetti meno marcati senza attivazione metabolica. Tale effetto mutageno è stato attribuito ad un effetto clastogenico di rotigotina. Questo effetto non è stato confermato *in vivo* nel test del micronucleo nel topo (Mouse Micronucleus Test) e nel test della sintesi non programmata del DNA (*Unscheduled DNA Synthesis*, UDS) nel ratto. Dal momento che si è dimostrato a grandi linee parallelo ad una riduzione relativa della crescita totale delle cellule, può essere correlato ad un effetto citotossico della sostanza. Pertanto, il significato di un singolo risultato positivo nel test mutagenico *in vitro* non è noto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<u>Strato di supporto</u>

Pellicola in poliestere rivestita di silicone e alluminio,
colorata con uno strato di pigmento (titanio diossido (E171), pigmento giallo 95, pigmento rosso 166) e riportante una scritta (pigmento rosso 144, pigmento giallo 95, pigmento nero 7).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Matrice autoadesiva

Poli(dimetilsilossano, trimetilsilil silicato)-copolimerizzato,
Povidone K90,
sodio metabisolfito (E223),
ascorbile palmitato (E304) e
DL-α-tocoferolo (E307).

Strato protettivo

Pellicola in poliestere rivestita con fluoropolimero trasparente.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina a strappo in scatola di plastica: un lato è costituito da un copolimero di etilene (strato interno), una pellicola di alluminio, una pellicola in polietilene a bassa densità e carta; l'altro lato è costituito da polietilene (strato interno), alluminio, copolimero di etilene e carta.

La scatola contiene 7, 14, 28, 30 o 84 (confezione multipla contenente 3 confezioni da 28) cerotti transdermici sigillati in bustina singola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Dopo l'uso il cerotto contiene ancora il principio attivo. Dopo la rimozione piegare il cerotto a metà, con lo strato adesivo rivolto verso l'interno, in modo da non esporre la matrice, quindi riporlo nella bustina originale e smaltirlo. Ogni cerotto utilizzato o non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente o reso alla farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/331/001
EU/1/05/331/002
EU/1/05/331/015
EU/1/05/331/018

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

EU/1/05/331/057

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Febbraio 2006
Data dell'ultimo rinnovo: 22 Gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Neupro 4 mg/24 h cerotto transdermico
Neupro 6 mg/24 h cerotto transdermico
Neupro 8 mg/24 h cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Neupro 4 mg/24 h cerotto transdermico
Ciascun cerotto rilascia 4 mg di rotigotina in 24 ore. Ciascun cerotto di 20 cm^2 contiene 9,0 mg di rotigotina.

Neupro 6 mg/24 h cerotto transdermico
Ciascun cerotto rilascia 6 mg di rotigotina in 24 ore. Ciascun cerotto di 30 cm^2 contiene 13,5 mg di rotigotina.

Neupro 8 mg/24 h cerotto transdermico
Ciascun cerotto rilascia 8 mg di rotigotina in 24 ore. Ciascun cerotto di 40 cm^2 contiene 18,0 mg di rotigotina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.
Cerotto sottile, a matrice, quadrato, con angoli arrotondati, composto da tre strati.

Neupro 4 mg/24 h cerotto transdermico
La parte esterna dello strato di supporto è di colore beige e presenta la scritta "Neupro 4 mg/24 h".

Neupro 6 mg/24 h cerotto transdermico
La parte esterna dello strato di supporto è di colore beige e presenta la scritta "Neupro 6 mg/24 h".

Neupro 8 mg/24 h cerotto transdermico
La parte esterna dello strato di supporto è di colore beige e presenta la scritta "Neupro 8 mg/24 h".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Neupro è indicato per il trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson idiopatica, in fase iniziale come monoterapia (cioè senza levodopa) o in combinazione con levodopa, ovvero nel corso della malattia, incluse le fasi tardive, quando l'efficacia della levodopa si riduce o diventa discontinua e compaiono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (effetto fine dose o fenomeni "on/off").

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le raccomandazioni di dosaggio si riferiscono alla dose nominale.

Posologia in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale:
Una singola dose di 2 mg/24 h deve essere iniziata e aumentata settimanalmente di 2 mg/24 h fino al raggiungimento della dose efficace, fino ad un massimo di 8 mg/24 h.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In alcuni pazienti la somministrazione di 4 mg/24 h può corrispondere alla dose efficace. Nella maggior parte dei pazienti la dose efficace viene raggiunta entro 3 o 4 settimane, con dosi di 6 mg/24 h o 8 mg/24 h, rispettivamente.
La dose massima è di 8 mg/24 h.

Posologia in pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata con presenza di fluttuazioni:
Una singola dose di 4 mg/24 h deve essere iniziata e aumentata settimanalmente di 2 mg/24 h fino al raggiungimento della dose efficace, fino ad un massimo di 16 mg/24 h.
In alcuni pazienti la somministrazione di 4 mg/24 h o 6 mg/24 h può corrispondere alla dose efficace. Nella maggior parte dei pazienti la dose efficace viene raggiunta entro 3 – 7 settimane, con dosi di 8 mg/24 h, fino ad un massimo di 16 mg/24 h.

Per dosi superiori a 8 mg/24 h, è possibile utilizzare cerotti multipli per ottenere la dose finale: ad es. si possono ottenere 10 mg/24 h combinando un cerotto da 6 mg/24 h e un cerotto da 4 mg/24 h.

Neupro viene applicato una volta al giorno. Il cerotto deve essere applicato ogni giorno approssimativamente alla stessa ora. Il cerotto rimane a contatto con la cute per 24 ore e viene successivamente sostituito da un cerotto nuovo, posizionato in un diverso sito di applicazione.

Se il paziente dimentica di applicare il cerotto all'ora consueta o se il cerotto si stacca, un altro cerotto deve essere applicato per il resto della giornata.

Interruzione del trattamento
Neupro deve essere interrotto gradualmente. La dose giornaliera deve essere ridotta di 2 mg/24 h per volta, possibilmente a giorni alterni, fino alla sospensione completa di Neupro (vedere paragrafo 4.4).

<u>Popolazioni speciali</u>

Compromissione epatica

Non è necessario modificare la dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Si consiglia cautela nel trattare pazienti con compromissione epatica grave, poiché ciò può determinare una clearance inferiore di rotigotina. Rotigotina non è stata valutata in questo gruppo di pazienti. Una riduzione della dose può rendersi necessaria in caso di peggioramento della compromissione epatica.

Compromissione renale

Non è necessario modificare la dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a grave, compresi i soggetti sottoposti a dialisi. In caso di peggioramento acuto della funzionalità renale si possono verificare accumuli non attesi di rotigotina (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Neupro nella popolazione pediatrica nella malattia di Parkinson.

<u>Modo di somministrazione</u>

Neupro è per uso transdermico.

Il cerotto deve essere applicato sulla cute pulita, asciutta, intatta e sana, in corrispondenza di addome, cosce, anche, fianchi, spalle o braccia. La riapplicazione nello stesso sito deve essere evitata per 14 giorni. Neupro non deve essere collocato sulla cute arrossata, irritata o danneggiata (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Impiego e manipolazione
Ciascun cerotto è confezionato in bustina e deve essere applicato immediatamente dopo l'apertura della bustina stessa. Staccare una metà dello strato protettivo e applicare la parte adesiva sulla cute, premendola con decisione sulla cute. Quindi, piegare il cerotto all'indietro e staccare l'altra metà dello strato protettivo. Evitare di toccare la parte adesiva del cerotto. Premere con decisione il cerotto sulla cute con il palmo della mano per almeno 30 secondi, in modo che possa aderire bene.

Il cerotto non deve essere tagliato in pezzi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Esami di risonanza magnetica per immagini o cardioversione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Se un paziente affetto da malattia di Parkinson non rispondesse adeguatamente al trattamento con rotigotina, il passaggio ad un altro agonista della dopamina potrebbe fornire benefici aggiuntivi (vedere paragrafo 5.1).

Risonanza magnetica per immagini e cardioversione

Lo strato di supporto di Neupro contiene alluminio. Per evitare scottature della cute, Neupro deve essere rimosso se il paziente deve sottoporsi ad un esame di risonanza magnetica per immagini (RMI) o a cardioversione.

Ipotensione ortostatica

È noto che gli agonisti della dopamina alterano la regolazione sistemica della pressione arteriosa, con conseguente ipotensione posturale/ortostatica. Tali effetti sono stati osservati anche durante il trattamento con rotigotina ma l'incidenza era simile a quella riscontrata in pazienti trattati con placebo. Si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, soprattutto all'inizio del trattamento, per il rischio di ipotensione ortostatica generalmente associato alla terapia dopaminergica.

Sincope
Negli studi clinici condotti con rotigotina è stata osservata sincope con una frequenza simile a quella osservata nei pazienti trattati con placebo. Poiché i pazienti con patologie cardiovascolari clinicamente rilevanti sono stati esclusi da questi studi, ai pazienti con patologie cardiovascolari gravi è necessario chiedere informazioni circa i sintomi di sincope e pre-sincope.

Insorgenza improvvisa di sonno e sonnolenza
Rotigotina è stata associata alla comparsa di sonnolenza e di episodi di insorgenza improvvisa di sonno. Sono stati descritti casi di insorgenza improvvisa di sonno durante le attività quotidiane, in alcuni casi senza alcun segno premonitore. È opportuno che il medico interroghi costantemente il paziente circa la presenza di sopore o sonnolenza, in quanto il paziente potrebbe non riconoscere questi sintomi senza una domanda specifica in merito. In questo caso, deve essere presa attentamente in considerazione la possibilità di una riduzione del dosaggio o dell'interruzione della terapia.

Disturbi del controllo degli impulsi e altri disturbi correlati

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi e disturbi correlati, inclusa la sindrome da disregolazione dopaminergica. I pazienti e chi si prende cura di loro devono essere consapevoli che, in pazienti trattati con agonisti della dopamina, inclusa rotigotina, possono verificarsi sintomi comportamentali correlati al disturbo del controllo degli impulsi che comprendono gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e compulsiva. In alcuni pazienti è stata osservata la sindrome

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

da disregolazione dopaminergica durante il trattamento con rotigotina. Se si sviluppano tali sintomi, devono essere prese in considerazione la riduzione della dose/la sospensione graduale del trattamento.

Sindrome maligna da neurolettici

Sintomi riconducibili a una sindrome maligna da neurolettici sono stati osservati nei casi di interruzione improvvisa di una terapia dopaminergica. Si raccomanda, pertanto, di ridurre gradualmente il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da astinenza di agonisti della dopamina

Sintomi riconducibili a una sindrome da astinenza di agonisti della dopamina (per esempio dolore, affaticamento, depressione, sudorazione e ansia) sono stati osservati nei casi di interruzione improvvisa di una terapia dopaminergica, pertanto si raccomanda di ridurre gradualmente il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Pensiero e comportamento anormali

Sono stati osservati pensiero e comportamento anormali che possono consistere in una varietà di manifestazioni che includono: ideazione paranoide, delirio, allucinazioni, confusione, comportamento simil-psicotico, disorientamento, comportamento aggressivo, agitazione e vaneggiamento.

Complicanze fibrotiche

In alcuni pazienti trattati con agenti dopaminergici derivati dell'ergot, sono stati segnalati casi di fibrosi retroperitoneale, infiltrati polmonari, versamento pleurico, ispessimento pleurico, pericardite e valvulopatia cardiaca. Tali complicanze possono regredire in seguito all'interruzione della terapia, ma non sempre si verifica una risoluzione completa.
Sebbene tali reazioni avverse vengano considerate correlate alla struttura ergolinica di questi composti, non è noto se altri agonisti della dopamina, non derivati dell'ergot, possano indurne la comparsa.

Neurolettici

Non somministrare neurolettici come antiemetici ai pazienti trattati con agonisti della dopamina (vedere anche paragrafo 4.5).

Monitoraggio oftalmologico

Si raccomanda un monitoraggio oftalmologico a intervalli regolari, oppure in presenza di disturbi visivi.

Applicazione di calore

Evitare di esporre l'area cutanea su cui è stato applicato il cerotto a fonti di calore quali luce solare eccessiva, cuscinetti termici e altre fonti di calore, quali la sauna o un bagno molto caldo.

Reazioni in sede di applicazione

Possono verificarsi reazioni cutanee, generalmente di intensità lieve o moderata, in corrispondenza del sito di applicazione. Si raccomanda di variare giornalmente il sito di applicazione del cerotto (ad es. da destra a sinistra e dalla parte superiore del corpo a quella inferiore). Evitare di riapplicare il cerotto nello stesso sito per 14 giorni. Se le reazioni in corrispondenza del sito di applicazione permangono per più giorni o sono persistenti, se peggiorano o se la reazione cutanea si estende oltre il sito di applicazione, è opportuno rivalutare il rapporto beneficio/rischio per quel determinato paziente.
In caso di esantema della cute o di irritazione provocati dal cerotto transdermico, evitare l'esposizione alla luce solare diretta dell'area interessata, fino alla guarigione della lesione cutanea poiché l'esposizione alla luce solare può comportare alterazioni del colore della pelle.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In caso di comparsa di una reazione cutanea generalizzata (ad es., eruzione allergica, compresi esantema eritematoso, maculare, papulare o prurito) associata all'uso di Neupro, il trattamento con Neupro deve essere interrotto.

Edema periferico

Negli studi clinici in pazienti affetti da malattia di Parkinson, dopo 6 mesi la frequenza specifica di edema periferico è risultata circa del 4% ed è rimasta tale durante l'intero periodo di osservazione di 36 mesi.

Reazioni avverse di tipo dopaminergico

L'incidenza di alcune reazioni avverse di tipo dopaminergico, quali allucinazioni, discinesia ed edema periferico è generalmente più elevata quando rotigotina è somministrata in combinazione a L-dopa in pazienti affetti da malattia di Parkinson. Al momento della prescrizione di rotigotina, si dovrà tener conto di questi aspetti.

Reazioni distoniche

In pazienti affetti da malattia di Parkinson, in seguito all'inizio o all'incremento della dose di rotigotina sono state occasionalmente segnalate reazioni distoniche comprendenti distonia, postura anomala, torcicollo e pleurototono (sindrome di Pisa). Sebbene le reazioni distoniche possano essere un sintomo della malattia di Parkinson, i sintomi in alcuni di questi pazienti sono migliorati dopo la riduzione o la sospensione della rotigotina. Se si verifica una reazione distonica, è necessario rivedere il regime terapeutico dopaminergico e prendere in considerazione una modifica della dose di rotigotina.

Sensibilità ai solfiti

Neupro contiene sodio metabisolfito, un solfito che, in alcuni soggetti sensibili, può causare reazioni di tipo allergico, inclusi sintomi anafilattici ed episodi asmatici che mettono in pericolo la vita del paziente, o episodi asmatici meno gravi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dal momento che rotigotina è un agonista della dopamina, si presume che gli antagonisti della dopamina, quali i neurolettici (ad es. fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni) o la metoclopramide possano ridurre l'efficacia del Neupro e, pertanto, la loro somministrazione contemporanea deve essere evitata. A causa dei possibili effetti additivi, deve essere usata prudenza nei pazienti che assumono sedativi o altri deprimenti del SNC (sistema nervoso centrale) (ad es., benzodiazepine, antipsicotici, antidepressivi) o alcol in combinazione con rotigotina.

La somministrazione contemporanea di L-dopa e carbidopa con rotigotina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di rotigotina, e rotigotina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di L-dopa e carbidopa.

La somministrazione contemporanea di domperidone con rotigotina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di rotigotina.

In volontari sani, la somministrazione contemporanea di omeprazolo (inibitore del CYP2C19), a dosi di 40 mg al giorno, non ha avuto effetti sulla farmacocinetica e sul metabolismo di rotigotina.

Neupro può potenziare reazioni avverse dopaminergiche della L-dopa e può provocare e/o esacerbare discinesie preesistenti, come descritto per altri agonisti della dopamina.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La somministrazione contemporanea di rotigotina (3 mg/24 h) non ha modificato la farmacodinamica e la farmacocinetica dei contraccettivi orali (0,03 mg etinilestradiolo, 0,15 mg levonorgestrel). Non sono state studiate interazioni con altre forme di contraccezione ormonale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile, contraccezione nelle donne
Durante il trattamento con rotigotina le donne in età fertile, per la prevenzione di gravidanze, devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo.

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di rotigotina nelle gestanti. Dagli studi condotti sugli animali non risultano effetti teratogeni nei ratti e nei conigli, mentre nei ratti e nei topi, in seguito alla somministrazione di dosi tossiche per le femmine gravide, sono stati osservati effetti embriotossici (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto. L'uso di rotigotina deve essere evitato durante la gravidanza.

Allattamento

Dal momento che rotigotina riduce la secrezione di prolattina nell'uomo, ci si attende un effetto inibitorio sulla lattazione. Gli studi condotti nel ratto hanno evidenziato che rotigotina e/o il/i suo/i metabolita/i vengono escreti nel latte materno. In assenza di dati nell'uomo, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

Fertilità

Per le informazioni sugli studi di fertilità, vedere paragrafo 5.3.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rotigotina può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.
I pazienti trattati con rotigotina, che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi, non devono guidare e non devono dedicarsi ad attività (ad es., utilizzare macchinari) in cui l'alterato stato di vigilanza possa esporre loro stessi o altre persone al rischio di gravi incidenti o morte, fino a che tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere anche i paragrafi 4.4 e 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In base all'analisi dei dati complessivi derivati da studi clinici controllati con placebo, comprendenti un totale di 1.307 pazienti trattati con Neupro e 607 pazienti trattati con placebo, nel 72,5% dei pazienti trattati con Neupro e nel 58,0% dei pazienti trattati con placebo si è manifestata almeno una reazione avversa.

All'inizio della terapia possono verificarsi reazioni avverse di tipo dopaminergico, quali nausea e vomito. Esse sono generalmente di intensità lieve o moderata e transitorie, anche se il trattamento non viene interrotto.

Reazioni avverse segnalate in più del 10% dei pazienti trattati con il cerotto transdermico Neupro sono nausea, vomito, reazioni in sede di applicazione, sonnolenza, capogiro e cefalea.

Negli studi in cui la sede di applicazione è stata cambiata, come descritto nelle istruzioni fornite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel foglio illustrativo, il 35,7% degli 830 pazienti trattati con il cerotto transdermico Neupro ha mostrato reazioni in sede di applicazione. La maggior parte di

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

tali reazioni era di intensità lieve o moderata e limitata alla sede di applicazione, e, solo nel 4,3% di tutti i pazienti trattati, ha portato all'interruzione del trattamento con Neupro.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente riassume le reazioni avverse al farmaco riportate in tutti gli studi aggregati sopra menzionati condotti in pazienti affetti da malattia di Parkinson e dall'esperienza post-marketing. All'interno delle classificazioni per sistemi ed organi, le reazioni avverse vengono elencate per frequenza (numero pazienti attesi di sviluppare la reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 fino a <1/10); non comune (≥1/1000 fino a <1/100); raro (≥1/10000 fino a <1/1000); molto raro (<1/10000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità che può includere angioedema, edema della lingua ed edema delle labbra		
Disturbi psichiatrici		Disturbi della percezione[a] (compresi allucinazioni, allucinazioni visive, allucinazioni uditive, illusioni), insonnia, disturbo del sonno, incubi, sogni anormali, disturbo del controllo degli impulsi[a, d] (compresi gioco d'azzardo patologico, stereotipia/ punding, alimentazione incontrollata/ disturbo dell'alimentazione[b], shopping compulsivo[c])	Attacchi di sonno/ insorgenza improvvisa di sonno, paranoia, disturbi del desiderio sessuale[a] (compresi ipersessualità, aumento della libido), stato confusionale, disorientamento[d], agitazione[d]	Disturbo psicotico, disturbo ossessivo compulsivo, comportamento aggressivo/ aggressione[b], delirio[d], vaneggiamento[d]	Sindrome da alterata regolazione della dopamina[c]
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, capogiro, cefalea	Disturbi della coscienza NCA[a] (compresi sincope, sincope		Convulsioni	Sindrome della testa cadente[c]

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
		vasovagale, perdita di coscienza), discinesia, capogiro posturale, letargia			
Patologie dell'occhio			Visione offuscata, compromissione della visione, fotopsia		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini			
Patologie cardiache		Palpitazioni	Fibrillazione atriale	Tachicardia sopraventricolare	
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica, ipertensione	Ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Singhiozzo			
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Stipsi, bocca secca, dispepsia	Dolore addominale		Diarrea[c]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema, iperidrosi, prurito	Prurito generalizzato, irritazione cutanea, dermatite da contatto	Rash generalizzato	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di applicazione e instillazione[a] (compresi eritema, prurito, irritazione, eruzione cutanea, dermatite, vescicole,	Edema periferico, condizioni asteniche[a] (compresi affaticamento, astenia, malessere)		Irritabilità	

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
	dolore, eczema, infiammazione, gonfiore, alterazione del colore, papule, esfoliazione, orticaria, ipersensibilità)				

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Esami diagnostici		Riduzione del peso	Aumento degli enzimi epatici (compresi AST, ALT, γGT), aumento del peso, aumento della frequenza cardiaca, aumento del CPK[d]		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Rabdomiolisi[c]

[a] Termine di Alto Livello
[b] Osservati negli studi in aperto
[c] Osservati successivamente alla immissione in commercio
[d] Osservati in un pool di dati del 2011, da studi condotti in doppio cieco, controllati con placebo.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Insorgenza improvvisa di sonno e sonnolenza

Rotigotina è stata associata a sonnolenza, comprendente un'eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di improvvisa insorgenza di sonno. In casi isolati, "l'insorgenza improvvisa di sonno" si è verificata mentre il paziente era alla guida di un autoveicolo, con conseguenti incidenti stradali (vedere anche i paragrafi 4.4 e 4.7).

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e compulsiva possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, inclusa rotigotina (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le reazioni avverse più probabili sarebbero quelle legate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina e comprendono: nausea, vomito, ipotensione, movimenti involontari, allucinazioni, confusione, convulsioni e altri segni di stimolazione dopaminergica centrale.

Gestione del sovradosaggio

Non sono noti antidoti per trattare il sovradosaggio da agonisti della dopamina. In caso di sospetto sovradosaggio, deve essere presa in considerazione la rimozione del(i) cerotto(i) in quanto dopo la rimozione del(i) cerotto(i) l'assorbimento del principio attivo viene interrotto e la concentrazione plasmatica di rotigotina si riduce rapidamente. Il paziente deve essere sottoposto ad attento monitoraggio, comprendente la valutazione della frequenza e del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa.
Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure terapeutiche generali volte a mantenere stabili i segni vitali. La dialisi non è ritenuta utile, poiché rotigotina non è eliminata con la dialisi.

Se è necessario interrompere rotigotina, questo deve essere fatto gradualmente per prevenire la sindrome neurolettica maligna.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiparkinsoniani, agonisti della dopamina; codice ATC: N04BC09.

Rotigotina è un agonista non ergolinico della dopamina, indicato per il trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson e della sindrome delle gambe senza riposo.

Meccanismo d'azione

Si ritiene che rotigotina esplichi i suoi effetti positivi sulla malattia di Parkinson attraverso l'attivazione dei recettori D_3, D_2 e D_1 del caudato-putamen dell'encefalo.

Il preciso meccanismo di azione di rotigotina nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo non è noto. Si ritiene che rotigotina possa esercitare la propria attività principalmente tramite i recettori della dopamina.

Effetti farmacodinamici

Per quanto riguarda l'attività funzionale ai vari sottotipi di recettore e la loro distribuzione nel cervello, rotigotina è un'agonista del recettore D_2 e D_3 che agisce anche sui recettori D_1, D_4 e D_5. Per quanto concerne i recettori non-dopaminergici, rotigotina ha mostrato attività antagonista verso il recettore alfa2B ed attività agonista verso i recettori 5HT1A, ma nessuna attività sul recettore 5HT2B.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di rotigotina nel trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson idiopatica è stata valutata in un programma di sviluppo clinico multinazionale, comprensivo di quattro studi pivotal, in doppio cieco, controllati verso placebo, randomizzati a gruppi paralleli e di tre studi che hanno valutato aspetti specifici della malattia di Parkinson.

Due studi pivotal (SP512 Parte I e SP513 Parte I), che hanno valutato l'efficacia di rotigotina nel trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson idiopatica, sono stati condotti in pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

che non avevano ricevuto terapia concomitante con agonisti della dopamina e che o non erano mai stati trattati con L-dopa o trattati con L-dopa per un periodo ≤ a 6 mesi. L'endpoint primario era il valore della sezione *Activities of Daily Living* (ADL), parte II, più la sezione *Motor Examination*, parte III, dell'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS).
L'efficacia è stata determinata in base alla risposta alla terapia da parte del soggetto, in termini di percentuale di responsivi e di miglioramento espresso come valore assoluto alle scale ADL e Motor Examination (UPDRS parte II+III).

Nello studio in doppio cieco SP512 Parte I, rotigotina è stata somministrata a 177 pazienti mentre il placebo a 96 pazienti. La dose di rotigotina o di placebo è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale e somministrata ai pazienti con incrementi settimanali di 2 mg/24 h, iniziando con 2 mg/24 h e fino ad una dose massima di 6 mg/24 h. I pazienti di ciascun gruppo hanno ricevuto la propria dose di mantenimento ottimale per 6 mesi.
Al termine della terapia di mantenimento, nel 91% dei soggetti inseriti nel gruppo trattato con rotigotina la dose ottimale è stata la dose massima consentita, vale a dire 6 mg/24 h. Un miglioramento pari al 20% è stato riscontrato nel 48% dei soggetti trattati con rotigotina e nel 19% dei soggetti trattati con placebo (differenza 29%, $CI_{95\%}$ 18%; 39%, p<0,0001). Con rotigotina, il miglioramento medio nel punteggio UPDRS (parti II+III) è stato pari a -3,98 punti (valore basale 29,9 punti), mentre nel gruppo trattato con placebo è stato registrato un peggioramento di 1,31 punti (valore basale 30,0 punti). La differenza, statisticamente significativa, è stata di 5,28 punti (p<0,0001).

Nello studio in doppio cieco SP513 Parte I, rotigotina è stata somministrata a 213 pazienti, 227 pazienti sono stati trattati con ropinirolo e 117 pazienti hanno ricevuto placebo. La dose di rotigotina è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale e somministrata ai pazienti con incrementi settimanali di 2 mg/24 h, iniziando con 2 mg/24 h e fino ad una dose massima di 8 mg/24 h, nell'arco di 4 settimane. Nel gruppo trattato con ropinirolo, la dose è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale, fino ad un massimo di 24 mg/die, nell'arco di 13 settimane. I pazienti inseriti in ciascun gruppo hanno ricevuto la propria dose di mantenimento per 6 mesi.
Al termine della terapia di mantenimento, nel 92% dei soggetti inseriti nel gruppo trattato con rotigotina, la dose ottimale era la dose massima consentita, vale a dire 8 mg/24 h. Un miglioramento pari al 20% è stato riscontrato nel 52% dei soggetti trattati con rotigotina, nel 68% dei soggetti trattati con ropinirolo e nel 30% dei soggetti trattati con placebo (differenza rotigotina *vs* placebo 21,7%, $CI_{95\%}$ 11,1%; 32,4%, differenza ropinirolo *vs* placebo 38,4%, $CI_{95\%}$ 28,1%; 48,6%, differenza ropinirolo *vs* rotigotina 16,6%, $CI_{95\%}$ 7,6%; 25,7%). Il miglioramento medio nel punteggio UPDRS (parti II+III) era di 6,83 punti (valore basale 33,2 punti) nel gruppo trattato con rotigotina, 10,78 punti nel gruppo trattato con ropinirolo (valore basale 32,2 punti) e 2,33 punti nel gruppo placebo (valore basale 31,3 punti). Tutte le differenze tra i trattamenti attivi e il placebo erano statisticamente significative. Questo studio non ha dimostrato la non inferiorità di rotigotina rispetto a ropinirolo.

In uno studio successivo in aperto (SP824), multicentrico, multinazionale, sono stati studiati la tollerabilità del passaggio immediato da ropinirolo, pramipexolo o cabergolina a rotigotina cerotto transdermico ed il suo effetto sui sintomi nei soggetti con malattia di Parkinson idiopatica. A 116 pazienti la precedente terapia orale è stata sostituita con rotigotina fino a 8 mg/24h. Di questi pazienti, 47 erano stati trattati con ropinirolo fino a 9 mg/die, 47 erano stati trattati con pramipexolo fino a 2 mg/die e 22 erano stati trattati con cabergolina fino a 3 mg/die. Il passaggio a rotigotina è stato possibile effettuando un minimo aggiustamento del dosaggio (mediana 2 mg/24h). Tale aggiustamento del dosaggio si è reso necessario solo in 2 pazienti precedentemente trattati con ropinirolo, in 5 pazienti con pramipexolo ed in 4 pazienti con cabergolina. Sono stati osservati miglioramenti nei punteggi UPDRS parti I-IV. Il profilo di sicurezza è rimasto immodificato rispetto a quello osservato negli studi precedenti.

In uno studio randomizzato in aperto (SP825), condotto in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale, 25 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con rotigotina e 26 a ropinirolo. In entrambi i bracci il trattamento è stato titolato alla dose ottimale o massima di 8 mg/24h o di 9mg/die, rispettivamente. Entrambi i trattamenti hanno mostrato miglioramenti nella funzionalità motoria del primo mattino e nel sonno. I sintomi motori (UPDRS Parte III) sono migliorati di 6,3 ±1,3 punti nei pazienti trattati con rotigotina, e di 5,9±1,3 punti nel gruppo trattato con ropinirolo dopo 4 settimane di

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

mantenimento. Il sonno (PDSS) è migliorato di 4,1±13,8 punti per i pazienti trattati con rotigotina e di 2,5±13,5 punti per i pazienti trattati con ropinirolo. Il profilo di sicurezza era comparabile ad eccezione delle reazioni al sito di applicazione.

Negli studi SP824 e SP825, condotti successivamente allo studio comparativo iniziale, rotigotina e ropinirolo, somministrati a dosi equivalenti, hanno dimostrato efficacia comparabile.

Due ulteriori studi pivotal (SP650DB e SP515) sono stati condotti in pazienti sottoposti contemporaneamente a terapia con levodopa. L'endpoint primario è stato la riduzione del tempo "off" (ore). L'efficacia è stata determinata in base alla risposta alla terapia da parte del soggetto, in termini di percentuale di responsivi e di miglioramento del valore assoluto della durata del tempo "off".

Nello studio in doppio cieco SP650DB, 113 pazienti hanno ricevuto rotigotina fino a una dose massima di 8 mg/24 h, 109 pazienti hanno ricevuto rotigotina fino a una dose massima di 12 mg/24 h e 119 pazienti placebo. La dose di rotigotina o di placebo è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale e somministrata ai pazienti con incrementi settimanali di 2 mg/24 h, iniziando con 4 mg/24 h. I pazienti di ciascun gruppo hanno ricevuto la propria dose di mantenimento ottimale per 6 mesi. Al termine della terapia di mantenimento, è stato riscontrato un miglioramento pari ad almeno il 30% nel 57% e nel 55% dei soggetti a cui erano stati rispettivamente somministrati 8 mg/24 h e 12 mg/24 h di rotigotina e nel 34% dei soggetti trattati con placebo (differenze rispettivamente 22% e 21%, $CI_{95\%}$ rispettivamente 10%; 35% e 8%; 33%, p<0,001 per entrambi i gruppi trattati con rotigotina). Con rotigotina, la riduzione media del tempo "off" è stata rispettivamente pari a 2,7 e 2,1 ore, mentre nel gruppo trattato con placebo è stata registrata una riduzione di 0,9 ore. Le differenze sono state statisticamente significative (rispettivamente p<0,001 e p=0,003).

Nello studio in doppio cieco SP515, 201 pazienti hanno ricevuto rotigotina, 200 pazienti hanno ricevuto pramipexolo e 100 pazienti hanno ricevuto placebo. La dose di rotigotina è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale e somministrata ai pazienti con incrementi settimanali di 2 mg/24 h, iniziando con 4 mg/24 h e fino ad una dose massima di 16 mg/24 h. Nel gruppo trattato con pramipexolo, i pazienti hanno ricevuto 0,375 mg la prima settimana, 0,75 mg la seconda settimana e la dose è stata titolata in ulteriori incrementi settimanali di 0,75 mg fino al raggiungimento della dose ottimale, fino ad un massimo di 4,5 mg/die. I pazienti inseriti in ciascun gruppo hanno ricevuto la propria dose di mantenimento per 4 mesi.
Al termine della terapia di mantenimento, un miglioramento pari ad almeno il 30% è stato riscontrato nel 60% dei soggetti trattati con rotigotina, nel 67% dei soggetti trattati con pramipexolo e nel 35% dei soggetti trattati con placebo (differenza rotigotina *vs* placebo 25%, $CI_{95\%}$ 13%; 36%, differenza pramipexolo *vs* placebo 32%, $CI_{95\%}$ 21%; 43%, differenza pramipexolo *vs* rotigotina 7%, $CI_{95\%}$ -2%; 17%). La riduzione media del tempo "off" è stata di 2,5 ore nel gruppo trattato con rotigotina, di 2,8 ore nel gruppo trattato con pramipexolo e di 0,9 ore nel gruppo placebo. Tutte le differenze tra i trattamenti attivi e il placebo sono state statisticamente significative.

Un ulteriore studio multinazionale in doppio cieco (SP889) è stato condotto in 287 pazienti affetti da malattia di Parkinson in fase iniziale o avanzata con insufficiente controllo dei sintomi motori del primo mattino. L'81,5% di questi pazienti era in terapia concomitante con levodopa. 190 pazienti hanno assunto rotigotina e 97 placebo. La dose di rotigotina o di placebo è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale e somministrata ai pazienti con incrementi settimanali di 2 mg/24h, iniziando con 2 mg/24h e fino ad una dose massima di 16 mg/24h per 8 settimane, seguita da un periodo di mantenimento di 4 settimane. La funzionalità motoria del primo mattino, valutata mediante la UPDRS parte III, e i disturbi del sonno notturno, misurati mediante la Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-2) modificata, erano gli endpoint coprimari. Alla fine del mantenimento il punteggio medio dell'UPDRS parte III era migliorato di 7,0 punti nei pazienti trattati con rotigotina (valore basale 29,6) e di 3,9 punti nel gruppo trattato con placebo (valore basale 32,0). I miglioramenti nel punteggio totale medio PDSS-2 erano di 5,9 punti (rotigotina, valore basale 19,3) e di 1,9 punti (placebo, valore basale 20,5). Per le variabili coprimarie le differenze tra i trattamenti erano statisticamente significative (p=0,0002 e p<0,0001).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l'applicazione il cerotto transdermico rilascia costantemente rotigotina, che viene assorbita attraverso la cute. Le concentrazioni allo stato stazionario *(steady-state)* vengono raggiunte dopo uno o due giorni dall'applicazione del cerotto e si mantengono stabili con un'applicazione giornaliera del cerotto per 24 ore. Le concentrazioni plasmatiche di rotigotina mostrano un aumento proporzionale alla dose negli intervalli compresi tra 1 mg/24 h e 24 mg/24 h.

In 24 ore viene rilasciato approssimativamente il 45% del principio attivo contenuto nel cerotto. La biodisponibilità assoluta dopo applicazione transdermica è di circa il 37%.

La rotazione del sito di applicazione del cerotto può comportare differenze giornaliere dei livelli plasmatici. Le differenze della biodisponibilità di rotigotina sono comprese tra il 2% (arto superiore versus fianco) e il 46% (spalla versus coscia). Tuttavia, non vi sono indizi di un impatto rilevante di tali differenze sull'esito clinico.

Distribuzione

In vitro, il legame di rotigotina alle proteine plasmatiche è di circa il 92%.
Il volume apparente di distribuzione nell'uomo è di circa 84 L/kg.

Biotrasformazione

Rotigotina viene ampiamente metabolizzata. Il metabolismo avviene tramite N-dealchilazione e coniugazione diretta e secondaria. I risultati ottenuti *in vitro* indicano che differenti isoforme di CYP sono in grado di catalizzare la N-dealchilazione di rotigotina. I metaboliti principali sono solfati e glucuronidi coniugati del prodotto principale, oltre che metaboliti N-dealchilati, biologicamente inattivi.
I dati sui metaboliti sono incompleti.

Eliminazione

Circa il 71% di rotigotina viene escreto nelle urine e una parte minore, corrispondente al 23% circa, viene eliminata con le feci.
La clearance di rotigotina dopo somministrazione transdermica è di circa 10 L/min e l'emivita di eliminazione totale è compresa tra 5 e 7 ore. Il profilo farmacocinetico mostra un'eliminazione bifasica con un'emivita iniziale di circa 2-3 ore.

Dal momento che il medicinale viene somministrato per via transdermica, non sono attese alterazioni legate alla presenza di cibo o di disturbi gastrointestinali.

Categorie particolari di pazienti

Poiché la terapia con Neupro viene iniziata con una dose bassa, che viene gradualmente aumentata in base alla tollerabilità clinica, al fine di ottenere un risultato terapeutico ottimale, non è necessario modificare la dose in base al sesso, al peso o all'età.

Compromissione epatica e renale
Nei pazienti con moderata compromissione epatica o con compromissione renale, da lieve a grave, non sono stati osservati aumenti significativi dei livelli plasmatici di rotigotina. Neupro non è stato studiato nei pazienti con grave compromissione epatica.
I livelli plasmatici dei coniugati di rotigotina e dei suoi metaboliti dealchilati aumentano in presenza di compromissione della funzione renale. Tuttavia, è improbabile che tali metaboliti contribuiscano alla comparsa degli effetti clinici.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dose ripetuta e a lungo termine, gli effetti principali erano associati alla farmacodinamica degli agonisti della dopamina e alla conseguente riduzione della secrezione di prolattina.
Dopo una somministrazione singola di rotigotina, nel ratto pigmentato e nella scimmia il legame con i tessuti contenenti melanina (cioè gli occhi) era evidente, ma regrediva lentamente nei 14 giorni del periodo di osservazione.
In uno studio di 3 mesi, condotto sui ratti albini, è stata osservata tramite microscopia a trasmissione una degenerazione retinica in seguito alla somministrazione di dosi equivalenti a 2,8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, calcolata in mg/m^2. Gli effetti sono stati più pronunciati nei ratti femmine. Non sono stati condotti ulteriori studi al fine di valutare la patologia specifica. In nessuno degli studi tossicologici condotti e in nessuna delle specie animali impiegate è stata osservata una degenerazione retinica all'esame istopatologico routinario dell'occhio. La rilevanza clinica di questi dati per l'uomo è ancora sconosciuta.
In uno studio di carcinogenesi, nei ratti maschi sono stati riscontrati tumori e iperplasia delle cellule di Leydig. La comparsa di tumori maligni è stata riscontrata prevalentemente nell'utero di femmine trattate con dosi medie e alte. Tali alterazioni rappresentano effetti ben noti degli agonisti della dopamina nel ratto in seguito a trattamento life-long e sono considerati non rilevanti per l'uomo.
Gli effetti di rotigotina sulla riproduzione sono stati studiati nel ratto, nel coniglio e nel topo. Rotigotina si è dimostrata non teratogena in tutte e tre le specie, ma è risultata embriotossica nel ratto e nel topo in seguito a somministrazione di dosi tossiche per le femmine gravide. Nel ratto, rotigotina non ha avuto effetti sulla fertilità maschile, ma ha indotto una riduzione significativa della fertilità femminile nel ratto e nel topo a causa dei suoi effetti sui livelli di prolattina, che nei roditori sono particolarmente significativi.

Rotigotina non ha indotto mutazioni geniche nel test di Ames, ma ha mostrato effetti nel test *in vitro* sul linfoma nel topo (*Mouse Lymphoma Assay*) dopo attivazione metabolica ed effetti meno marcati senza attivazione metabolica. Tale effetto mutageno è stato attribuito ad un effetto clastogenico di rotigotina. Questo effetto non è stato confermato *in vivo* nel test del micronucleo nel topo (*Mouse Micronucleus Test*) e nel test della sintesi non programmata del DNA (*Unscheduled DNA Synthesis,* UDS) nel ratto. Dal momento che si è dimostrato a grandi linee parallelo ad una riduzione relativa della crescita totale delle cellule, può essere correlato ad un effetto citotossico della sostanza. Pertanto, il significato di un singolo risultato positivo nel test mutagenico *in vitro* non è noto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<u>Strato di supporto</u>

Pellicola in poliestere rivestita di silicone e alluminio,
colorata con uno strato di pigmento (titanio diossido (E171), pigmento giallo 95, pigmento rosso 166) e riportante una scritta (pigmento rosso 144, pigmento giallo 95, pigmento nero 7).

<u>Matrice autoadesiva</u>

Poli(dimetilsilossano, trimetilsilil silicato)-copolimerizzato,
Povidone K90,
sodio metabisolfito (E223),
ascorbile palmitato (E304) e
DL-α-tocoferolo (E307).

<u>Strato protettivo</u>

Pellicola in poliestere rivestita con fluoropolimero trasparente.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina a strappo in scatola di plastica: un lato è costituito da un copolimero di etilene (strato interno), una pellicola di alluminio, una pellicola in polietilene a bassa densità e carta; l'altro lato è costituito da polietilene (strato interno), alluminio, copolimero di etilene e carta.

La scatola contiene 7, 14, 28, 30 o 84 (confezione multipla contenente 3 confezioni da 28) cerotti transdermici sigillati in bustina singola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Dopo l'uso il cerotto contiene ancora il principio attivo. Dopo la rimozione piegare il cerotto a metà, con lo strato adesivo rivolto verso l'interno, in modo da non esporre la matrice, quindi riporlo nella bustina originale e smaltirlo. Ogni cerotto utilizzato o non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente o reso alla farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<u>Neupro 4 mg/24 h cerotto transdermico</u>
EU/1/05/331/004
EU/1/05/331/005
EU/1/05/331/021
EU/1/05/331/024
EU/1/05/331/059

<u>Neupro 6 mg/24 h cerotto transdermico</u>
EU/1/05/331/007
EU/1/05/331/008
EU/1/05/331/027
EU/1/05/331/030
EU/1/05/331/060

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Neupro 8 mg/24 h cerotto transdermico
EU/1/05/331/010
EU/1/05/331/011
EU/1/05/331/033
EU/1/05/331/036
EU/1/05/331/061

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Febbraio 2006
Data dell'ultimo rinnovo: 22 Gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Neupro
2 mg/24 h
4 mg/24 h
6 mg/24 h
8 mg/24 h
Cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Neupro 2 mg/24 h cerotto transdermico
Ciascun cerotto rilascia 2 mg di rotigotina in 24 ore. Ciascun cerotto di 10 cm^2 contiene 4,5 mg di rotigotina.

Neupro 4 mg/24 h cerotto transdermico
Ciascun cerotto rilascia 4 mg di rotigotina in 24 ore. Ciascun cerotto di 20 cm^2 contiene 9,0 mg di rotigotina.

Neupro 6 mg/24 h cerotto transdermico
Ciascun cerotto rilascia 6 mg di rotigotina in 24 ore. Ciascun cerotto di 30 cm^2 contiene 13,5 mg di rotigotina.

Neupro 8 mg/24 h cerotto transdermico
Ciascun cerotto rilascia 8 mg di rotigotina in 24 ore. Ciascun cerotto di 40 cm^2 contiene 18,0 mg di rotigotina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.
Cerotto sottile, a matrice, quadrato, con angoli arrotondati, composto da tre strati. La parte esterna dello strato di supporto è di colore beige e presenta la scritta "Neupro 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h o 8 mg/24 h".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Neupro è indicato per il trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson idiopatica in fase iniziale come monoterapia (cioè senza levodopa) o in combinazione con levodopa, ovvero nel corso della malattia, incluse le fasi tardive, quando l'efficacia della levodopa si riduce o diventa discontinua e compaiono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (effetto fine dose o fenomeni "on/off").

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>
Le raccomandazioni di dosaggio si riferiscono alla dose nominale.

Posologia in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale:
Una singola dose di 2 mg/24 h deve essere iniziata e aumentata settimanalmente di 2 mg/24 h fino al raggiungimento della dose efficace, fino ad un massimo di 8 mg/24 h.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In alcuni pazienti la somministrazione di 4 mg/24 h può corrispondere alla dose efficace. Nella maggior parte dei pazienti la dose efficace viene raggiunta entro 3 o 4 settimane, con dosi di 6 mg/24 h o 8 mg/24 h, rispettivamente.
La dose massima è di 8 mg/24 h.

Posologia in pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata con presenza di fluttuazioni:
Una singola dose di 4 mg/24 h deve essere iniziata e aumentata settimanalmente di 2 mg/24 h fino al raggiungimento della dose efficace, fino ad un massimo di 16 mg/24 h.
In alcuni pazienti la somministrazione di 4 mg/24 h o 6 mg/24 h può corrispondere alla dose efficace. Nella maggior parte dei pazienti la dose efficace viene raggiunta entro 3 – 7 settimane, con dosi di 8 mg/24 h, fino ad un massimo di 16 mg/24 h.

La confezione Neupro di inizio trattamento contiene 4 confezioni differenti (una per ciascuna quantità di principio attivo) con 7 cerotti ciascuna, da usare nelle prime quattro settimane di terapia.
A seconda della risposta del paziente, può non essere necessario effettuare tutte le fasi per la determinazione del dosaggio descritte di seguito oppure possono essere necessarie ulteriori dosi più elevate dopo la settimana 4, che non sono incluse in questa confezione.
Il primo giorno, il paziente inizia il trattamento con Neupro 2 mg/24 h. Durante la seconda settimana, il paziente applica i cerotti Neupro 4 mg/24 h. Durante la terza settimana, il paziente passa a Neupro 6 mg/24 h e quindi, nella quarta settimana, a Neupro 8 mg/24 h. Le confezioni riportano la dicitura "Settimana 1 (2, 3 o 4)".

Neupro viene applicato una volta al giorno. Il cerotto deve essere applicato ogni giorno approssimativamente alla stessa ora. Il cerotto rimane a contatto con la cute per 24 ore e viene successivamente sostituito da un cerotto nuovo, posizionato in un diverso sito di applicazione.

Se il paziente dimentica di applicare il cerotto all'ora consueta o se il cerotto si stacca, un altro cerotto deve essere applicato per il resto della giornata.

Interruzione del trattamento
Neupro deve essere interrotto gradualmente. La dose giornaliera deve essere ridotta di 2 mg/24 h per volta, possibilmente a giorni alterni, fino alla sospensione completa di Neupro (vedere paragrafo 4.4).

<u>Popolazioni speciali</u>

Compromissione epatica

Non è necessario modificare la dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Si consiglia cautela nel trattare pazienti con compromissione epatica grave, poiché ciò può determinare una clearance inferiore di rotigotina. Rotigotina non è stata valutata in questo gruppo di pazienti. Una riduzione della dose può rendersi necessaria in caso di peggioramento della compromissione epatica.

Compromissione renale

Non è necessario modificare la dose nei pazienti con compromissione renale, da lieve a grave, compresi i soggetti sottoposti a dialisi. In caso di peggioramento acuto della funzionalità renale si possono verificare accumuli non attesi di rotigotina (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Neupro nella popolazione pediatrica nella malattia di Parkinson.

<u>Modo di somministrazione</u>

Neupro è per uso transdermico.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il cerotto deve essere applicato sulla cute pulita, asciutta, intatta e sana, in corrispondenza di addome, cosce, anche, fianchi, spalle o braccia. La riapplicazione nello stesso sito di somministrazione deve essere evitata per 14 giorni. Neupro non deve essere collocato sulla cute arrossata, irritata o danneggiata (vedere paragrafo 4.4).

Impiego e manipolazione

Ciascun cerotto è confezionato in bustina e deve essere applicato immediatamente dopo l'apertura della bustina stessa. Staccare una metà dello strato protettivo e applicare la parte adesiva sulla cute, premendola con decisione sulla cute. Quindi, piegare il cerotto all'indietro e staccare l'altra metà dello strato protettivo. Evitare di toccare la parte adesiva del cerotto. Premere con decisione il cerotto sulla cute con il palmo della mano per almeno 30 secondi, in modo che possa aderire bene.

Il cerotto non deve essere tagliato in pezzi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Esami di risonanza magnetica per immagini o cardioversione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Se un paziente affetto da malattia di Parkinson non rispondesse adeguatamente al trattamento con rotigotina, il passaggio ad un altro agonista della dopamina potrebbe fornire benefici aggiuntivi (vedere paragrafo 5.1).

Risonanza magnetica per immagini e cardioversione

Lo strato di supporto di Neupro contiene alluminio. Per evitare scottature della cute, Neupro deve essere rimosso se il paziente deve sottoporsi ad un esame di risonanza magnetica per immagini (RMI) o a cardioversione.

Ipotensione ortostatica

È noto che gli agonisti della dopamina alterano la regolazione sistemica della pressione arteriosa, con conseguente ipotensione posturale/ortostatica. Tali effetti sono stati osservati anche durante il trattamento con rotigotina, ma l'incidenza era simile a quella riscontrata in pazienti trattati con placebo. Si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, soprattutto all'inizio del trattamento, per il rischio di ipotensione ortostatica generalmente associato alla terapia dopaminergica.

Sincope

Negli studi clinici condotti con rotigotina è stata osservata sincope con una frequenza simile a quella osservata nei pazienti trattati con placebo. Poiché i pazienti con patologie cardiovascolari clinicamente rilevanti sono stati esclusi da questi studi, ai pazienti con patologie cardiovascolari gravi è necessario chiedere informazioni circa i sintomi di sincope e pre-sincope.

Insorgenza improvvisa di sonno e sonnolenza

Rotigotina è stata associata alla comparsa di sonnolenza e di episodi di insorgenza improvvisa di sonno. Sono stati descritti casi di insorgenza improvvisa di sonno durante le attività quotidiane, in alcuni casi senza alcun segno premonitore. È opportuno che il medico interroghi costantemente il paziente circa la presenza di sopore e sonnolenza, in quanto il paziente potrebbe non riconoscere questi sintomi senza una domanda specifica in merito. In questo caso, deve essere presa attentamente in considerazione la possibilità di una riduzione del dosaggio o dell'interruzione della terapia.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbi del controllo degli impulsi e altri disturbi correlati

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi e disturbi correlati, inclusa la sindrome da disregolazione dopaminergica. I pazienti, e chi si prende cura di loro, devono essere consapevoli che, in pazienti trattati con agonisti della dopamina, inclusa rotigotina, possono verificarsi sintomi comportamentali correlati al disturbo del controllo degli impulsi, che comprendono gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e compulsiva. In alcuni pazienti è stata osservata la sindrome da disregolazione dopaminergica durante il trattamento con rotigotina. Se si sviluppano tali sintomi, devono essere prese in considerazione la riduzione della dose/la sospensione graduale del trattamento.

Sindrome maligna da neurolettici

Sintomi riconducibili a una sindrome maligna da neurolettici sono stati osservati nei casi di interruzione improvvisa di una terapia dopaminergica. Si raccomanda, pertanto, di ridurre gradualmente il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da astinenza di agonisti della dopamina

Sintomi riconducibili a una sindrome da astinenza di agonisti della dopamina (per esempio dolore, affaticamento, depressione, sudorazione e ansia) sono stati osservati nei casi di interruzione improvvisa di una terapia dopaminergica, pertanto si raccomanda di ridurre gradualmente il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Pensiero e comportamento anormali

Sono stati osservati pensiero e comportamento anormali che possono consistere in una varietà di manifestazioni che includono: ideazione paranoide, delirio, allucinazioni, confusione, comportamento simil-psicotico, disorientamento, comportamento aggressivo, agitazione e vaneggiamento.

Complicanze fibrotiche

In alcuni pazienti trattati con agenti dopaminergici derivati dell'ergot, sono stati segnalati casi di fibrosi retroperitoneale, infiltrati polmonari, versamento pleurico, ispessimento pleurico, pericardite e valvulopatia cardiaca. Tali complicanze possono regredire in seguito all'interruzione della terapia, ma non sempre si verifica una risoluzione completa.
Sebbene tali reazioni avverse vengano considerate correlate alla struttura ergolinica di questi composti, non è noto se altri agonisti della dopamina, non derivati dell'ergot, possano indurne la comparsa.

Neurolettici

Non somministrare neurolettici come antiemetici ai pazienti trattati con agonisti della dopamina (vedere anche paragrafo 4.5).

Monitoraggio oftalmologico

Si raccomanda un monitoraggio oftalmologico a intervalli regolari, oppure in presenza di disturbi visivi.

Applicazione di calore

Evitare di esporre l'area cutanea su cui è stato applicato il cerotto a fonti di calore quali luce solare eccessiva, cuscinetti termici e altre fonti di calore, quali la sauna o un bagno molto caldo.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Reazioni in sede di applicazione

Possono verificarsi reazioni cutanee, generalmente di intensità lieve o moderata, in corrispondenza del sito di applicazione. Si raccomanda di variare giornalmente il sito di applicazione del cerotto (ad es. da destra a sinistra e dalla parte superiore del corpo a quella inferiore). Evitare di riapplicare il cerotto nello stesso sito per 14 giorni. Se le reazioni in corrispondenza del sito di applicazione permangono per più giorni o sono persistenti, se peggiorano o se la reazione cutanea si estende oltre il sito di applicazione, è opportuno rivalutare il rapporto beneficio/rischio per quel determinato paziente.
In caso di esantema cutaneo o di irritazione provocati dal cerotto transdermico, evitare l'esposizione alla luce solare diretta, fino alla guarigione della lesione cutanea, poiché l'esposizione alla luce solare può comportare alterazioni del colore della pelle.
In caso di comparsa di una reazione cutanea generalizzata (ad es. eruzione allergica, compresi esentema eritematoso, maculare, papulare o prurito) associata all'uso di Neupro, il trattamento con Neupro deve essere interrotto.

Edema periferico

Negli studi clinici nei pazienti affetti da malattia di Parkinson, dopo 6 mesi la frequenza specifica di edema periferico è risultata circa del 4% ed è rimasta tale durante l'intero periodo di osservazione di 36 mesi.

Reazioni avverse di tipo dopaminergico

L'incidenza di alcune reazioni avverse di tipo dopaminergico, quali allucinazioni, discinesia ed edema periferico è generalmente più elevata quando rotigotina è somministrata in combinazione a L-dopa in pazienti affetti da malattia di Parkinson. Al momento della prescrizione di rotigotina, si dovrà tener conto di questi aspetti.

Reazioni distoniche

In pazienti affetti da malattia di Parkinson, in seguito all'inizio o all'incremento della dose di rotigotina sono state occasionalmente segnalate reazioni distoniche comprendenti distonia, postura anomala, torcicollo e pleurototono (sindrome di Pisa). Sebbene le reazioni distoniche possano essere un sintomo della malattia di Parkinson, i sintomi in alcuni di questi pazienti sono migliorati dopo la riduzione o la sospensione della rotigotina. Se si verifica una reazione distonica, è necessario rivedere il regime terapeutico dopaminergico e prendere in considerazione una modifica della dose di rotigotina.

Sensibilità ai solfiti

Neupro contiene sodio metabisolfito, un solfito che, in alcuni soggetti sensibili, può causare reazioni di tipo allergico, inclusi sintomi anafilattici ed episodi asmatici che mettono in pericolo la vita del paziente, o episodi asmatici meno gravi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dal momento che rotigotina è un agonista della dopamina, si presume che gli antagonisti della dopamina, quali i neurolettici (ad es. fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni) o la metoclopramide possano ridurre l'efficacia del Neupro e, pertanto, la loro somministrazione contemporanea deve essere evitata. A causa dei possibili effetti additivi, deve essere usata prudenza nei pazienti che assumono sedativi, altri deprimenti del SNC (sistema nervoso centrale) (ad es. benzodiazepine, antipsicotici, antidepressivi), o alcol in combinazione con rotigotina.

La somministrazione contemporanea di L-dopa e carbidopa con rotigotina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di rotigotina, e rotigotina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di L-dopa e carbidopa.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La somministrazione contemporanea di domperidone con rotigotina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di rotigotina.

In volontari sani, la somministrazione contemporanea di omeprazolo (inibitore del CYP2C19), a dosi di 40 mg al giorno, non ha avuto effetti sulla farmacocinetica e sul metabolismo di rotigotina.

Neupro può potenziare reazioni avverse dopaminergiche della L-dopa e può provocare e/o esacerbare discinesie preesistenti, come descritto per altri agonisti della dopamina.

La somministrazione contemporanea di rotigotina (3 mg/24 h) non ha modificato la farmacodinamica e la farmacocinetica dei contraccettivi orali (0,03 mg etinilestradiolo, 0,15 mg levonorgestrel). Non sono state studiate interazioni con altre forme di contraccezione ormonale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile, contraccezione nelle donne

Durante il trattamento con rotigotina le donne in età fertile, per la prevenzione di gravidanze, devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo.

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di rotigotina nelle gestanti. Dagli studi condotti sugli animali non risultano effetti teratogeni nei ratti e nei conigli, mentre nei ratti e nei topi, in seguito alla somministrazione di dosi tossiche per le femmine gravide, sono stati osservati effetti embriotossici (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto. L'uso di rotigotina deve essere evitato durante la gravidanza.

Allattamento

Dal momento che rotigotina riduce la secrezione di prolattina nell'uomo, ci si attende un effetto inibitorio sulla lattazione. Gli studi condotti nel ratto hanno evidenziato che rotigotina e/o il/i suo/i metabolita/i vengono escreti nel latte materno. In assenza di dati nell'uomo, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

Fertilità

Per le informazioni sugli studi di fertilità, vedere paragrafo 5.3.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rotigotina può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.
I pazienti trattati con rotigotina, che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi, non devono guidare e non devono dedicarsi ad attività (ad es. utilizzare macchinari) in cui l'alterato stato di vigilanza possa esporre loro stessi o altre persone al rischio di gravi incidenti o morte, fino a che tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere anche i paragrafi 4.4 e 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In base all'analisi dei dati complessivi derivati da studi clinici controllati con placebo, comprendenti un totale di 1.307 pazienti trattati con Neupro e 607 pazienti trattati con placebo, nel 72,5% dei pazienti trattati con Neupro e nel 58,0% dei pazienti trattati con placebo si è manifestata almeno una reazione avversa.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

All'inizio della terapia possono verificarsi reazioni avverse di tipo dopaminergico, quali nausea e vomito. Esse sono generalmente di intensità lieve o moderata e transitorie, anche se il trattamento non viene interrotto.

Reazioni avverse segnalate in più del 10% dei pazienti trattati con il cerotto transdermico Neupro sono nausea, vomito, reazioni in sede di applicazione, sonnolenza, capogiro e cefalea.

Negli studi in cui la sede di applicazione è stata cambiata, come descritto nelle istruzioni fornite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel foglio illustrativo, il 35,7% degli 830 pazienti trattati con il cerotto transdermico Neupro ha mostrato reazioni in sede di applicazione. La maggior parte di tali reazioni era di intensità lieve o moderata e limitata alla sede di applicazione, e, solo nel 4,3% di tutti i pazienti trattati, ha portato all'interruzione del trattamento con Neupro.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente riassume le reazioni avverse al farmaco riportate in tutti gli studi aggregati sopra menzionati condotti in pazienti affetti da malattia di Parkinson e dall'esperienza post-marketing. All'interno delle classificazioni per sistemi ed organi, le reazioni avverse vengono elencate per frequenza (numero pazienti attesi di sviluppare la reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 fino a <1/10); non comune (≥1/1000 fino a <1/100); raro (≥1/10000 fino a <1/1000); molto raro (<1/10000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

MedDRA classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Non nota**
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità che può includere angioedema, edema della lingua ed edema delle labbra		
Disturbi psichiatrici		Disturbi della percezione[a] (compresi allucinazioni, allucinazioni visive, allucinazioni uditive, illusioni), insonnia, disturbo del sonno, incubi, sogni anormali, disturbo del controllo degli impulsi[a,d] (compresi gioco d'azzardo patologico, stereotipia/ punding, alimentazione	Attacchi di sonno/insorgenza improvvisa di sonno, paranoia, disturbi del desiderio sessuale[a] (compresi ipersessualità, aumento della libido), stato confusionale, disorientamento[d], agitazione[d]	Disturbo psicotico, disturbo ossessivo compulsivo, comportamento aggressivo/ aggressione[b], delirio[d], vaneggiamento[d]	Sindrome da alterata regolazione della dopamina[c]

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
		incontrollata/disturbo dell'alimentazione[b], shopping compulsivo[c])			
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, capogiro, cefalea	Disturbi della coscienza NCA[a] (compresi sincope, sincope vasovagale, perdita di coscienza), discinesia, capogiro posturale, letargia		Convulsioni	Sindrome della testa cadente[c]
Patologie dell'occhio			Visione offuscata, compromissione della visione, fotopsia		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini			
Patologie cardiache		Palpitazioni	Fibrillazione atriale	Tachicardia sopraventricolare	
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica, ipertensione	Ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Singhiozzo			
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Stipsi, bocca secca, dispepsia	Dolore addominale		Diarrea[c]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema, iperidrosi, prurito	Prurito generalizzato, irritazione cutanea, dermatite da contatto	Rash generalizzato	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla	Reazioni in sede di applicazione e	Edema periferico, condizioni asteniche[a]		Irritabilità	

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
sede di somministrazione	instillazione[a] (compresi eritema, prurito, irritazione, rash, dermatite, vescicole, dolore, eczema, infiammazione, gonfiore, decolorazione, papule, esfoliazione, orticaria, ipersensibilità)	(compresi affaticamento, astenia, malessere)			
Esami diagnostici		Riduzione del peso	Aumento degli enzimi epatici (compresi AST, ALT, γGT), aumento del peso, aumento della frequenza cardiaca, aumento del CPK[d]		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Rabdomiolisi[c]

[a] Termine di Alto Livello
[b] Osservati negli studi in aperto
[c] Osservati successivamente alla immissione in commercio
[d] Osservati in un pool di dati del 2011, da studi condotti in doppio cieco, controllati con placebo.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Insorgenza improvvisa di sonno e sonnolenza

Rotigotina è stata associata a sonnolenza, comprendente un'eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di improvvisa insorgenza di sonno. In casi isolati, "l'insorgenza improvvisa di sonno" si è verificata

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

mentre il paziente era alla guida di un autoveicolo, con conseguenti incidenti stradali (edere anche i paragrafi 4.4 e 4.7).

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e compulsiva, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, inclusa rotigotina (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le reazioni avverse più probabili sarebbero quelle legate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina e comprendono: nausea, vomito, ipotensione, movimenti involontari, allucinazioni, confusione, convulsioni e altri segni di stimolazione dopaminergica centrale.

Gestione del sovradosaggio

Non sono noti antidoti per trattare il sovradosaggio da agonisti della dopamina. In caso di sospetto sovradosaggio, deve essere presa in considerazione la rimozione del(i) cerotto(i) in quanto dopo la rimozione del(i) cerotto(i) l'assorbimento del principio attivo viene interrotto e la concentrazione plasmatica di rotigotina si riduce rapidamente. Il paziente deve essere sottoposto ad attento monitoraggio, comprendente la valutazione della frequenza e del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa.
Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure terapeutiche generali volte a mantenere stabili i segni vitali. La dialisi non è ritenuta utile, poiché rotigotina non è eliminata con la dialisi.

Se è necessario interrompere rotigotina, questo deve essere fatto gradualmente per prevenire la sindrome neurolettica maligna.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Antiparkinsoniani, agonisti della dopamina; codice ATC: N04BC09.

Rotigotina è un agonista non ergolinico della dopamina, indicato per il trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson e della sindrome delle gambe senza riposo.

Meccanismo d'azione

Si ritiene che rotigotina esplichi i suoi effetti positivi sulla malattia di Parkinson attraverso l'attivazione dei recettori D_3, D_2 e D_1 del caudato-putamen dell'encefalo.

Il preciso meccanismo di azione di rotigotina nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo non è noto. Si ritiene che rotigotina possa esercitare la propria attività principalmente tramite i recettori della dopamina.

Effetti farmacodinamici

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per quanto riguarda l'attività funzionale ai vari sottotipi di recettore e la loro distribuzione nel cervello, rotigotina è un'agonista del recettore D_2 e D_3 che agisce anche sui recettori D_1, D_4 e D_5. Per quanto concerne i recettori non-dopaminergici, rotigotina ha mostrato attività antagonista verso il recettore alfa2B ed attività agonista verso i recettori 5HT1A, ma nessuna attività sul recettore 5HT2B.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di rotigotina nel trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson idiopatica è stata valutata in un programma di sviluppo clinico multinazionale, comprensivo di quattro studi pivotal, in doppio cieco, controllati verso placebo, randomizzati a gruppi paralleli e di tre studi che hanno valutato aspetti specifici della malattia di Parkinson.

Due studi pivotal (SP512 Parte I e SP513 Parte I), che hanno valutato l'efficacia di rotigotina nel trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson idiopatica, sono stati condotti in pazienti che non avevano ricevuto terapia concomitante con agonisti della dopamina e che o non erano mai stati trattati con L-dopa o trattati con L-dopa per un periodo ≤ a 6 mesi. L'endpoint primario era il valore della sezione *Activities of Daily Living* (ADL), parte II, più la sezione *Motor Examination*, parte III, dell'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS).
L'efficacia è stata determinata in base alla risposta alla terapia da parte del soggetto, in termini di percentuale di responsivi e di miglioramento espresso come valore assoluto alle scale ADL e Motor Examination (UPDRS parte II+III).

Nello studio in doppio cieco SP512 Parte I, rotigotina è stata somministrata a 177 pazienti, mentre il placebo a 96 pazienti. La dose di rotigotina o di placebo è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale e somministrata ai pazienti con incrementi settimanali di 2 mg/24 h, iniziando con 2 mg/24 h e fino ad una dose massima di 6 mg/24 h. I pazienti di ciascun gruppo hanno ricevuto la propria dose di mantenimento ottimale per 6 mesi.
Al termine della terapia di mantenimento, nel 91% dei soggetti inseriti nel gruppo trattato con rotigotina la dose ottimale è stata la dose massima consentita, vale a dire 6 mg/24 h. Un miglioramento pari al 20% è stato riscontrato nel 48% dei soggetti trattati con rotigotina e nel 19% dei soggetti trattati con placebo (differenza 29%, $CI_{95\%}$ 18%; 39%, $p<0,0001$). Con rotigotina, il miglioramento medio nel punteggio UPDRS (parti II+III) è stato pari a -3,98 punti (valore basale 29,9 punti), mentre nel gruppo trattato con placebo è stato registrato un peggioramento di 1,31 punti (valore basale 30,0 punti). La differenza, statisticamente significativa, è stata di 5,28 punti ($p<0,0001$).

Nello studio in doppio cieco SP513 Parte I, rotigotina è stata somministrata a 213 pazienti, 227 pazienti sono stati trattati con ropinirolo e 117 pazienti hanno ricevuto placebo. La dose di rotigotina è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale e somministrata ai pazienti con incrementi settimanali di 2 mg/24 h, iniziando con 2 mg/24 h e fino ad una dose massima di 8 mg/24 h, nell'arco di 4 settimane. Nel gruppo trattato con ropinirolo, la dose è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale, fino ad un massimo di 24 mg/die, nell'arco di 13 settimane. I pazienti inseriti in ciascun gruppo hanno ricevuto la propria dose di mantenimento per 6 mesi.
Al termine della terapia di mantenimento, nel 92% dei soggetti inseriti nel gruppo trattato con rotigotina la dose ottimale era la dose massima consentita, vale a dire 8 mg/24 h. Un miglioramento pari al 20% è stato riscontrato nel 52% dei soggetti trattati con rotigotina, nel 68% dei soggetti trattati con ropinirolo e nel 30% dei soggetti trattati con placebo (differenza rotigotina *vs* placebo 21,7%, $CI_{95\%}$ 11,1%; 32,4%, differenza ropinirolo *vs* placebo 38,4%, $CI_{95\%}$ 28,1%; 48,6%, differenza ropinirolo *vs* rotigotina 16,6%, $CI_{95\%}$ 7,6%; 25,7%). Il miglioramento medio nel punteggio UPDRS (parti II+III) era di 6,83 punti (valore basale 33,2 punti) nel gruppo trattato con rotigotina, 10,78 punti nel gruppo trattato con ropinirolo (valore basale 32,2 punti) e 2,33 punti nel gruppo placebo (valore basale 31,3 punti). Tutte le differenze tra i trattamenti attivi e il placebo erano statisticamente significative. Questo studio non ha dimostrato la non inferiorità di rotigotina rispetto a ropinirolo.

In uno studio successivo in aperto (SP824), multicentrico, multinazionale, sono stati studiati la tollerabilità del passaggio immediato da ropinirolo, pramipexolo o cabergolina a rotigotina cerotto transdermico ed il suo effetto sui sintomi nei soggetti con malattia di Parkinson idiopatica. A 116 pazienti la precedente terapia orale è stata sostituita con rotigotina fino a 8 mg/24h. Di questi pazienti,

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

47 erano stati trattati con ropinirolo fino a 9 mg/die, 47 erano stati trattati con pramipexolo fino a 2 mg/die e 22 erano stati trattati con cabergolina fino a 3 mg/die. Il passaggio a rotigotina è stato possibile effettuando un minimo aggiustamento del dosaggio (mediana 2 mg/24h). Tale aggiustamento del dosaggio si è reso necessario solo in 2 pazienti precedentemente trattati con ropinirolo, in 5 pazienti con pramipexolo ed in 4 pazienti con cabergolina. Sono stati osservati miglioramenti nei punteggi UPDRS parti I-IV. Il profilo di sicurezza è rimasto immodificato rispetto a quello osservato negli studi precedenti.

In uno studio randomizzato in aperto (SP825) condotto in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale, 25 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con rotigotina e 26 a ropinirolo. In entrambi i bracci il trattamento è stato titolato alla dose ottimale o massima di 8 mg/24h o di 9mg/die, rispettivamente. Entrambi i trattamenti hanno mostrato miglioramenti nella funzionalità motoria del primo mattino e nel sonno. I sintomi motori (UPDRS Parte III) sono migliorati di 6,3 ±1,3 punti nei pazienti trattati con rotigotina, e di 5,9±1,3 punti nel gruppo trattato con ropinirolo dopo 4 settimane di mantenimento. Il sonno (PDSS) è migliorato di 4,1±13,8 punti per i pazienti trattati con rotigotina e di 2,5±13,5 punti per i pazienti trattati con ropinirolo. Il profilo di sicurezza era comparabile ad eccezione delle reazioni al sito di applicazione.

Negli studi SP824 e SP825, condotti successivamente allo studio comparativo iniziale, rotigotina e ropinirolo, somministrati a dosi equivalenti, hanno dimostrato efficacia comparabile.

Due ulteriori studi pivotal (SP650DB e SP515) sono stati condotti in pazienti sottoposti contemporaneamente a terapia con levodopa. L'endpoint primario è stato la riduzione del tempo "off" (ore). L'efficacia è stata determinata in base alla risposta alla terapia da parte del soggetto, in termini di percentuale di responsivi e di miglioramento del valore assoluto della durata del tempo "off".

Nello studio in doppio cieco SP650DB, 113 pazienti hanno ricevuto rotigotina fino a una dose massima di 8 mg/24 h, 109 pazienti hanno ricevuto rotigotina fino a una dose massima di 12 mg/24 h e 119 pazienti un placebo. La dose di rotigotina o di placebo è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale e somministrata ai pazienti con incrementi settimanali di 2 mg/24 h, iniziando con 4 mg/24 h. I pazienti di ciascun gruppo hanno ricevuto la propria dose di mantenimento ottimale per 6 mesi. Al termine della terapia di mantenimento, è stato riscontrato un miglioramento pari ad almeno il 30% nel 57% e nel 55% dei soggetti a cui erano stati rispettivamente somministrati 8 mg/24 h e 12 mg/24 h di rotigotina e nel 34% dei soggetti trattati con placebo (differenze rispettivamente 22% e 21%, $CI_{95\%}$ rispettivamente 10%; 35% e 8%; 33%, p<0,001 per entrambi i gruppi trattati con rotigotina). Con rotigotina, la riduzione media del tempo "off" è stata rispettivamente pari a 2,7 e 2,1 ore, mentre nel gruppo trattato con placebo è stata registrata una riduzione di 0,9 ore. Le differenze sono state statisticamente significative (rispettivamente p<0,001 e p=0,003).

Nello studio in doppio cieco SP515, 201 pazienti hanno ricevuto rotigotina, 200 pazienti hanno ricevuto pramipexolo e 100 pazienti hanno ricevuto placebo. La dose di rotigotina è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale e somministrata ai pazienti con incrementi settimanali di 2 mg/24 h, iniziando con 4 mg/24 h e fino ad una dose massima di 16 mg/24 h. Nel gruppo trattato con pramipexolo, i pazienti hanno ricevuto 0,375 mg la prima settimana, 0,75 mg la seconda settimana e la dose è stata titolata in ulteriori incrementi settimanali di 0,75 mg fino al raggiungimento della dose ottimale, fino ad un massimo di 4,5 mg/die. I pazienti inseriti in ciascun gruppo hanno ricevuto la propria dose di mantenimento per 4 mesi.
Al termine della terapia di mantenimento, un miglioramento pari ad almeno il 30% è stato riscontrato nel 60% dei soggetti trattati con rotigotina, nel 67% dei soggetti trattati con pramipexolo e nel 35% dei soggetti trattati con placebo (differenza rotigotina *vs* placebo 25%, $CI_{95\%}$ 13%; 36%, differenza pramipexolo *vs* placebo 32%, $CI_{95\%}$ 21%; 43%, differenza pramipexolo *vs* rotigotina 7%, $CI_{95\%}$ -2%; 17%). La riduzione media del tempo "off" è stata di 2,5 ore nel gruppo trattato con rotigotina, di 2,8 ore nel gruppo trattato con pramipexolo e di 0,9 ore nel gruppo placebo. Tutte le differenze tra i trattamenti attivi e il placebo sono state statisticamente significative.

Un ulteriore studio (SP889) multinazionale in doppio cieco è stato condotto in 287 pazienti affetti da malattia di Parkinson in fase iniziale o avanzata con insufficiente controllo dei sintomi motori del

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

primo mattino. L'81,5% di questi pazienti era in terapia concomitante con levodopa. 190 pazienti hanno assunto rotigotina e 97 placebo. La dose di rotigotina o di placebo è stata titolata fino al raggiungimento della dose ottimale e somministrata ai pazienti con incrementi settimanali di 2 mg/24h, iniziando con 2 mg/24h e fino ad una dose massima di 16 mg/24h per 8 settimane, seguita da un periodo di mantenimento di 4 settimane. La funzionalità motoria del primo mattino, valutata mediante la UPDRS parte III, e i disturbi del sonno notturno, misurati mediante la Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-2) modificata, erano gli endpoint coprimari. Alla fine del mantenimento il punteggio medio dell'UPDRS parte III era migliorato di 7,0 punti nei pazienti trattati con rotigotina (valore basale 29,6) e di 3,9 punti nel gruppo trattato con placebo (valore basale 32,0). I miglioramenti nel punteggio totale medio PDSS-2 erano di 5,9 punti (rotigotina, valore basale 19,3) e di 1,9 punti (placebo, valore basale 20,5). Per le variabili coprimarie le differenze tra i trattamenti erano statisticamente significative ($p=0,0002$ e $p<0,0001$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l'applicazione il cerotto transdermico rilascia costantemente rotigotina, che viene assorbita attraverso la cute. Le concentrazioni allo stato stazionario *(steady-state)* vengono raggiunte dopo uno o due giorni dall'applicazione del cerotto e si mantengono stabili con un'applicazione giornaliera del cerotto per 24 ore. Le concentrazioni plasmatiche di rotigotina mostrano un aumento proporzionale alla dose negli intervalli compresi tra 1 mg/24 h e 24 mg/24 h.

In 24 ore viene rilasciato approssimativamente il 45% del principio attivo contenuto nel cerotto. La biodisponibilità assoluta dopo applicazione transdermica è di circa il 37%.

La rotazione del sito di applicazione del cerotto può comportare differenze giornaliere dei livelli plasmatici. Le differenze della biodisponibilità di rotigotina sono comprese tra il 2% (arto superiore versus fianco) e il 46% (spalla versus coscia). Tuttavia, non vi sono indizi di un impatto rilevante di tali differenze sull'esito clinico.

Distribuzione

In vitro, il legame di rotigotina alle proteine plasmatiche è di circa il 92%.
Il volume apparente di distribuzione nell'uomo è di circa 84 L/kg.

Biotrasformazione

Rotigotina viene ampiamente metabolizzata. Il metabolismo avviene tramite N-dealchilazione e coniugazione diretta e secondaria. I risultati ottenuti *in vitro* indicano che differenti isoforme di CYP sono in grado di catalizzare la N-dealchilazione di rotigotina. I metaboliti principali sono solfati e glucuronidi coniugati del prodotto principale, oltre che metaboliti N-dealchilati, biologicamente inattivi.
I dati sui metaboliti sono incompleti.

Eliminazione

Circa il 71% di rotigotina viene escreto nelle urine e una parte minore, corrispondente al 23% circa, viene eliminata con le feci.
La clearance di rotigotina dopo somministrazione transdermica è di circa 10 L/min e l'emivita di eliminazione totale è compresa tra 5 e 7 ore. Il profilo farmacocinetico mostra un'eliminazione bifasica con un'emivita iniziale di circa 2-3 ore.

Dal momento che il medicinale viene somministrato per via transdermica, non sono attese alterazioni legate alla presenza di cibo o di disturbi gastrointestinali.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Categorie particolari di pazienti

Poiché la terapia con Neupro viene iniziata con una dose bassa, che viene gradualmente aumentata, in base alla tollerabilità clinica al fine di ottenere un risultato terapeutico ottimale, non è necessario modificare la dose in base al sesso, al peso o all'età.

Compromissione epatica e renale

Nei pazienti con moderata compromissione epatica o con compromissione renale, da lieve a grave, non sono stati osservati aumenti significativi dei livelli plasmatici di rotigotina. Neupro non è stato studiato nei pazienti con grave compromissione epatica.
I livelli plasmatici dei coniugati di rotigotina e dei suoi metaboliti dealchilati aumentano in presenza di compromissione della funzione renale. Tuttavia, è improbabile che tali metaboliti contribuiscano alla comparsa degli effetti clinici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dose ripetuta e a lungo termine, gli effetti principali erano associati alla farmacodinamica degli agonisti della dopamina e alla conseguente riduzione della secrezione di prolattina.
Dopo una somministrazione singola di rotigotina, nel ratto pigmentato e nella scimmia il legame con i tessuti contenenti melanina (cioè gli occhi) era evidente, ma regrediva lentamente nei 14 giorni del periodo di osservazione.
In uno studio di 3 mesi, condotto sui ratti albini, è stata osservata tramite microscopia a trasmissione una degenerazione retinica in seguito alla somministrazione di dosi equivalenti a 2,8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, calcolata in mg/m^2. Gli effetti sono stati più pronunciati nei ratti femmine. Non sono stati condotti ulteriori studi al fine di valutare la patologia specifica. In nessuno degli studi tossicologici condotti e in nessuna delle specie animali impiegate è stata osservata una degenerazione retinica all'esame istopatologico routinario dell'occhio. La rilevanza clinica di questi dati per l'uomo è ancora sconosciuta.
In uno studio di carcinogenesi, nei ratti maschi sono stati riscontrati tumori e iperplasia delle cellule di Leydig. La comparsa di tumori maligni è stata riscontrata prevalentemente nell'utero di femmine trattate con dosi medie e alte. Tali alterazioni rappresentano effetti ben noti degli agonisti della dopamina nel ratto in seguito a trattamento life-long e sono considerati non rilevanti per l'uomo.
Gli effetti di rotigotina sulla riproduzione sono stati studiati nel ratto, nel coniglio e nel topo. Rotigotina si è dimostrata non teratogena in tutte e tre le specie, ma è risultata embriotossica nel ratto e nel topo in seguito a somministrazione di dosi tossiche per le femmine gravide. Nel ratto, rotigotina non ha avuto effetti sulla fertilità maschile, ma ha indotto una riduzione significativa della fertilità femminile nel ratto e nel topo a causa dei suoi effetti sui livelli di prolattina, che nei roditori sono particolarmente significativi.

Rotigotina non ha indotto mutazioni geniche nel test di Ames, ma ha mostrato effetti nel test *in vitro* sul linfoma nel topo (*Mouse Lymphoma Assay*) dopo attivazione metabolica ed effetti meno marcati senza attivazione metabolica. Tale effetto mutageno è stato attribuito ad un effetto clastogenico di rotigotina. Questo effetto non è stato confermato *in vivo* nel test del micronucleo nel topo (*Mouse Micronucleus Test*) e nel test della sintesi non programmata del DNA (*Unscheduled DNA Synthesis*, UDS) nel ratto. Dal momento che si è dimostrato a grandi linee parallelo ad una riduzione relativa della crescita totale delle cellule, può essere correlato ad un effetto citotossico della sostanza. Pertanto, il significato di un singolo risultato positivo nel test mutagenico *in vitro* non è noto.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Strato di supporto

Pellicola in poliestere rivestita di silicone e alluminio,
colorata con uno strato di pigmento (titanio diossido (E171), pigmento giallo 95, pigmento rosso 166) e riportante una scritta (pigmento rosso 144, pigmento giallo 95, pigmento nero 7).

Matrice autoadesiva

Poli(dimetilsilossano, trimetilsilil silicato)-copolimerizzato,
Povidone K90,
sodio metabisolfito (E223),
ascorbile palmitato (E304) e
DL-α-tocoferolo (E307).

Strato protettivo

Pellicola in poliestere rivestita con fluoropolimero trasparente.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina a strappo in scatola di cartone: un lato è costituito da un copolimero di etilene (strato interno), una pellicola di alluminio, una pellicola in polietilene a bassa densità e carta; l'altro lato è costituito da polietilene (strato interno), alluminio, copolimero di etilene e carta.

La confezione di inizio trattamento contiene 28 cerotti transdermici in 4 scatole contenenti 7 cerotti da 2 mg, 4 mg, 6 mg e 8 mg ciascuno, sigillati in bustina singola.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Dopo l'uso il cerotto contiene ancora il principio attivo. Dopo la rimozione piegare il cerotto a metà, con lo strato adesivo rivolto verso l'interno, in modo da non esporre la matrice, quindi riporlo nella bustina originale e smaltirlo. Ogni cerotto utilizzato o non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente o reso alla farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/331/0013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Febbraio 2006
Data dell'ultimo rinnovo: 22 Gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli pSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell' autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali.
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco