1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rotigotin neuraxpharm 2 mg/24 Stunden Transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Pflaster gibt 2 mg Rotigotin über 24 Stunden ab.

Jedes 9,2 cm^2-Pflaster enthält 3,68 mg Rotigotin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Dünnes, rechteckiges Pflaster vom Matrix-Typ mit abgerundeten Ecken

Die Außenseite der Trägerfolie ist beige und trägt den Aufdruck „Rotigotine 2 mg/24 h".

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Restless-Legs-Syndrom

Rotigotin neuraxpharm wird angewendet zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms (RLS) bei Erwachsenen.

Parkinson-Erkrankung

Rotigotin neuraxpharm wird angewendet als Monotherapie (d. h. ohne Levodopa) zur symptomatischen Behandlung bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung im Frühstadium oder in Kombination mit Levodopa, d. h. während des Krankheitsverlaufs, einschließlich der Spätstadien, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder unbeständig ist und es zu Schwankungen der therapeutischen Wirkung kommt (am Ende eines Dosisintervalls oder während „On-off"-Fluktuationen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierungsempfehlungen sind als Nominaldosis angegeben.

Restless-Legs-Syndrom:

Die tägliche Einzeldosis sollte anfänglich 1 mg/24 h betragen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis schrittweise wöchentlich um 1 mg/24 h auf maximal 3 mg/24 h erhöht werden. Die Notwendigkeit für eine Fortsetzung der Behandlung sollte alle 6 Monate überprüft werden.

Parkinson-Erkrankung:

Dosierung bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung im Frühstadium:

Die tägliche Einzeldosis sollte anfänglich 2 mg/24 h betragen und dann schrittweise wöchentlich um 2 mg/24 h auf eine wirksame Dosis von maximal 8 mg/24 h erhöht werden.

Bei manchen Patienten kann eine Dosis von 4 mg/24 h ausreichend sein. Bei den meisten Patienten wird innerhalb von 3 bzw. 4 Wochen mit Dosierungen von 6 mg/24 h bzw. 8 mg/24 h die wirksame Dosis erreicht.

Die Höchstdosis beträgt 8 mg/24 h.

Dosierung bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung mit Fluktuationen

Die tägliche Einzeldosis sollte anfänglich 4 mg/24 h betragen und dann schrittweise wöchentlich um 2 mg/24 h auf eine wirksame Dosis von maximal 16 mg/24 h erhöht werden.

Bei manchen Patienten kann eine Dosis von 4 mg/24 h bzw. 6 mg/24 h ausreichend sein. Bei den meisten Patienten wird innerhalb von 3 bis 7 Wochen mit Dosierungen von 8 mg/24 h bis zu einer Höchstdosis von 16 mg/24 h eine wirksame Dosis erreicht.

Um bei Dosierungen über 8 mg/24 h die endgültige Dosis zu erzielen, können mehrere Pflaster angewendet werden. So kann beispielsweise eine 10 mg/24 h-Dosis durch die Kombination eines 6 mg/24 h-Pflasters und eines 4 mg/24 h-Pflasters erreicht werden.

Rotigotin neuraxpharm wird einmal täglich angewendet. Das Pflaster sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit appliziert werden. Es verbleibt über 24 Stunden auf der Haut und wird anschließend gegen ein neues Pflaster an einer anderen Applikationsstelle ausgetauscht.

Vergisst der Patient, das Pflaster zur gewohnten Tageszeit aufzubringen, oder löst sich das Pflaster ab, sollte für den Rest des Tages ein neues Pflaster appliziert werden.

Beendigung der Behandlung

Restless-Legs-Syndrom:

Rotigotin neuraxpharm sollte ausschleichend abgesetzt werden. Die Tagesdosis sollte dabei in Schritten von 1 mg/24 h, vorzugsweise jeden zweiten Tag, bis zum vollständigen Absetzen von Rotigotin neuraxpharm reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Mit dieser Vorgehensweise wurde kein Rebound (Verschlimmerung der Symptome über die ursprüngliche Intensität hinaus nach Absetzen der Behandlung) beobachtet.

Parkinson-Erkrankung:

Rotigotin neuraxpharm sollte ausschleichend abgesetzt werden. Die Tagesdosis sollte dabei in Schritten von 2 mg/24 h, vorzugsweise jeden zweiten Tag, bis zum vollständigen Absetzen von Rotigotin neuraxpharm reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei der Behandlung von Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten, da es möglicherweise zu einer verringerten Rotigotin-Clearance kommen kann. Rotigotin wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Im Falle einer Verschlechterung der Leberfunktionsstörung kann eine Dosisreduktion erforderlich werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leichter bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion – einschließlich dialysepflichtiger Patienten – ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion kann es ebenso zu einer unerwarteten Akkumulation von Rotigotin kommen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rotigotin bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden im Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung bei Kindern mit RLS kann jedoch nicht gegeben werden.

Es gibt im Anwendungsgebiet Parkinson-Erkrankung keinen relevanten Nutzen von Rotigotin neuraxpharm bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Rotigotin neuraxpharm ist zur transdermalen Anwendung.

Das Pflaster sollte auf saubere, trockene, unverletzte gesunde Haut im Bauchbereich, am Oberschenkel, an der Hüfte, der Flanke, der Schulter oder am Oberarm aufgeklebt werden. Eine erneute Applikation an derselben Stelle innerhalb von 14 Tagen sollte vermieden werden. Rotigotin neuraxpharm darf nicht auf gerötete, gereizte oder verletzte Hautbereiche aufgebracht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung und Handhabung:

Jedes Pflaster ist einzeln in einem Beutel verpackt und sollte unmittelbar nach dem Öffnen des Beutels aufgeklebt werden. Hierzu wird eine Hälfte der Schutzfolie entfernt, die Klebefläche aufgeklebt und fest auf der Haut angedrückt. Anschließend wird das Pflaster zurückgeklappt und die zweite Hälfte der Schutzfolie entfernt. Die Klebefläche des Pflasters sollte dabei nicht berührt werden. Das Pflaster wird mit der Handfläche etwa 30 Sekunden fest aufgedrückt, so dass es gut haftet.

Das Pflaster sollte nicht zerschnitten werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Magnetresonanztomografie (MRT) oder Kardioversion (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn ein Parkinson-Patient unter der Behandlung mit Rotigotin unzureichend kontrolliert ist, kann die Umstellung auf einen anderen Dopaminagonisten einen

zusätzlichen Nutzen bringen (siehe Abschnitt 5.1).

Beide Anwendungsgebiete

Magnetresonanztomografie und Kardioversion:

Die Trägerfolie von Rotigotin neuraxpharm enthält Aluminium. Um Hautverbrennungen zu vermeiden, ist Rotigotin neuraxpharm zu entfernen, falls sich der Patient einer Magnetresonanztomografie (MRT) oder Kardioversion unterziehen muss.

Orthostatische Hypotonie:

Es ist bekannt, dass Dopaminagonisten die systemische Blutdruckregulation hemmen mit der Folge einer posturalen/orthostatischen Hypotonie. Diese Ereignisse wurden auch unter der Behandlung mit Rotigotin beobachtet, allerdings wurde eine vergleichbare Inzidenz bei Patienten beobachtet, die mit Placebo behandelt wurden.

Aufgrund des allgemeinen Risikos einer orthostatischen Hypotonie in Verbindung mit einer dopaminergen Therapie wird eine Überwachung des Blutdrucks, insbesondere zu Beginn der Behandlung, empfohlen.

Synkopen:

In klinischen Studien mit Rotigotin sind Synkopen beobachtet worden, allerdings wurde eine vergleichbare Häufigkeit bei Patienten beobachtet, die mit Placebo behandelt wurden. Da in diesen Studien Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung ausgeschlossen waren, sollten Patienten mit einer schweren kardiovaskulären Erkrankung nach Symptomen für Synkopen und Präsynkopen befragt werden.

Plötzliches Einschlafen und Somnolenz:

Rotigotin wird mit Somnolenz und Episoden plötzlichen Einschlafens in Verbindung gebracht. Es wurde von plötzlichen Schlafattacken während der Verrichtung von Alltagsaktivitäten berichtet, in manchen Fällen ohne erkennbare Warnsignale. Der verschreibende Arzt sollte den Patienten in regelmäßigen Abständen auf Benommenheit oder Schläfrigkeit untersuchen, da dem Patienten Benommenheit oder Schläfrigkeit unter Umständen erst dann bewusst werden, wenn er direkt darauf angesprochen wird. Eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Behandlung sollte sorgfältig erwogen werden.

Störungen der Impulskontrolle und andere ähnliche Störungen:

Patienten sollten regelmäßig auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen und anderen ähnlichen Störungen, einschließlich des Dopamin-Dysregulationssyndroms, hin überwacht werden. Patienten und deren Betreuer sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Patienten unter der Therapie mit Dopaminagonisten, einschließlich Rotigotin, Verhaltenssymptome von Impulskontrollstörungen einschließlich Spielzwang, verstärkter Libido, Hypersexualität, Kaufsucht und zwanghaftem Geldausgeben, Essattacken und zwanghaftem Essen auftreten können. Bei der Behandlung mit Rotigotin wurde bei manchen Patienten ein Dopamin-Dysregulationssyndrom beobachtet. Wenn sich solche Symptome entwickeln, ist eine Dosisreduktion/schrittweises Absetzen der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Malignes neuroleptisches Syndrom:

Bei abruptem Absetzen einer dopaminergen Therapie wurden Symptome beschrieben, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hindeuten. Es wird daher empfohlen, die Behandlung auszuschleichen (siehe Abschnitt 4.2).

Dopaminagonisten-Entzugssyndrom:

Bei abruptem Absetzen einer dopaminergen Therapie wurden Symptome beschrieben, die auf ein Dopaminagonisten-Entzugssyndrom hindeuten (zum Beispiel Schmerzen, Müdigkeit, Depression, Schwitzen und Angst). Es wird daher empfohlen, die Behandlung auszuschleichen (siehe Abschnitt 4.2).

Anomales Denken und Verhalten:

Es liegen Berichte über anomales Denken und Verhalten vor. Diese können in unterschiedlichen Manifestationen, einschließlich paranoidem Denken, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Verwirrtheit, Psychose-ähnlichem Verhalten, Desorientiertheit, aggressivem Verhalten, Agitiertheit und Delirium, auftreten.

Fibrotische Komplikationen:

Bei einigen Patienten, die mit dopaminergen Wirkstoffen auf Basis von Mutterkornalkaloiden behandelt wurden, wurden Fälle von retroperitonealer Fibrose, Lungeninfiltraten, Pleuraerguss, Pleuraschwarte, Perikarditis und Herzklappenerkrankung berichtet. Obwohl sich diese Komplikationen bei Absetzen der Behandlung zurückbilden können, kommt es nicht in allen Fällen zu einer vollständigen Wiederherstellung.

Man geht zwar davon aus, dass diese unerwünschten Reaktionen durch die Ergolinstruktur dieser Substanzen bedingt sind; es ist jedoch nicht bekannt, ob auch andere, nicht-ergoline Dopaminagonisten diese hervorrufen können.

Neuroleptika:

Patienten, die mit Dopaminagonisten behandelt werden, sollten keine Neuroleptika als antiemetische Substanzen erhalten (siehe auch Abschnitt 4.5).

Augenärztliche Überwachung:

Eine augenärztliche Überwachung wird in regelmäßigen Abständen oder bei Auftreten von Sehstörungen empfohlen.

Anwendung von Wärme:

Der Pflasterbereich sollte keiner äußeren Wärme (übermäßiges Sonnenlicht, Heizkissen und andere Wärmequellen wie Sauna, heiße Bäder usw.) ausgesetzt werden.

Reaktionen an der Applikationsstelle:

Möglicherweise auftretende Hautreaktionen an der Applikationsstelle sind in der Regel leicht bis mittelschwer ausgeprägt. Es wird empfohlen, die Applikationsstelle täglich zu wechseln (z. B. von der rechten zur linken Seite und von der oberen zur unteren Körperhälfte). Innerhalb von 14 Tagen sollte dieselbe Stelle nicht wieder verwendet werden. Treten an der Applikationsstelle Reaktionen auf, die über mehrere Tage oder dauerhaft anhalten, sich verschlimmern oder sich über die Applikationsstelle hinaus ausbreiten, sollte eine Nutzen-Risiko-Bewertung für den betroffenen Patienten erfolgen.

Kommt es durch das transdermale System zu Hautausschlag oder Hautreizungen, sollte bis zum Abheilen der Haut direktes Sonnenlicht auf dem betroffenen Areal vermieden werden, da eine Exposition zu Veränderungen der Hautfarbe führen könnte.

Die Behandlung mit Rotigotin neuraxpharm ist abzubrechen, wenn im Zusammenhang mit der Anwendung eine generalisierte Hautreaktion (z. B. allergisches Exanthem einschließlich erythematöser, makulärer und papulärer Formen oder Pruritus) beobachtet wird.

Periphere Ödeme:

In klinischen Studien an Parkinson-Patienten lag nach 6 Monaten die spezifische Häufigkeit peripherer Ödeme bei etwa 4 % und verblieb so über den gesamten Beobachtungszeitraum von bis zu 36 Monaten. Periphere Ödeme wurden auch in klinischen Studien mit RLS-Patienten beobachtet.

Beobachtet bei Parkinson-Patienten

Dopaminerge Nebenwirkungen:

Bei Parkinson-Patienten ist die Häufigkeit einiger dopaminerger Nebenwirkungen, wie Halluzinationen, Dyskinesien und periphere Ödeme, in Kombination mit Levodopa im Allgemeinen höher. Dies ist bei der Verschreibung von Rotigotin zu berücksichtigen.

Dystonische Reaktionen:

Dystonische Reaktionen, einschließlich Dystonie, abnorme Körperhaltung, Torticollis und Pleurothotonus (Pisa-Syndrom), wurden gelegentlich bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung nach Beginn oder schrittweiser Erhöhung der Dosis von Rotigotin berichtet. Obwohl dystonische Reaktionen ein Symptom der Parkinson-Erkrankung sein können, haben sich die Symptome bei einigen dieser Patienten nach Reduzierung oder Absetzen von Rotigotin verbessert. Wenn eine dystonische Reaktion auftritt, sollte die dopaminerge Medikation überprüft und eine Dosisanpassung von Rotigotin in Betracht gezogen werden.

Beobachtet bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom

Augmentation:

Bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom kann möglicherweise Augmentation auftreten. Als Augmentation wird ein verfrühtes Auftreten der Symptome am Abend (oder sogar am Nachmittag) mit Verstärkung und Ausbreitung der Symptomatik auf andere

Teile des Körpers bezeichnet. In klinischen Langzeitstudien mit Rotigotin traten die meisten Fälle von Augmentation im ersten und zweiten Behandlungsjahr auf. Höhere Dosierungen als die bei RLS zugelassenen, sollten vermieden werden, da dies zu einer erhöhten Augmentationsrate führen kann (siehe Abschnitt 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da es sich bei Rotigotin um einen Dopaminagonisten handelt, ist davon auszugehen, dass Dopaminantagonisten wie Neuroleptika (z. B. Phenothiazine, Butyrophenone, Thioxanthene) oder Metoclopramid die Wirksamkeit von Rotigotin neuraxpharm abschwächen können. Daher sollte eine gleichzeitige Anwendung vermieden werden. Aufgrund möglicher additiver Effekte ist Vorsicht geboten, wenn Patienten Sedativa oder andere das ZNS (Zentralnervensystem) dämpfende Substanzen (z. B. Benzodiazepine, Antipsychotika, Antidepressiva) sowie Alkohol in Kombination mit Rotigotin einnehmen.

Die gleichzeitige Anwendung von Levodopa und Carbidopa mit Rotigotin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rotigotin, und Rotigotin beeinflusste nicht die Pharmakokinetik von Levodopa und Carbidopa.

Die gleichzeitige Anwendung von Domperidon mit Rotigotin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rotigotin.

Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (CYP2C19-Hemmer) in Dosen von 40 mg/Tag hatte bei gesunden Freiwilligen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik oder die Verstoffwechselung von Rotigotin.

Rotigotin neuraxpharm kann die dopaminergen Nebenwirkungen von Levodopa verstärken und - wie bei anderen Dopaminagonisten beschrieben – eine Dyskinesie verursachen und/oder eine vorbestehende Dyskinesie verschlimmern.

Die gleichzeitige Anwendung von Rotigotin (3 mg/24 h) führte zu keiner Beeinträchtigung der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva (0,03 mg Ethinylestradiol, 0,15 mg Levonorgestrel).

Wechselwirkungen mit anderen Methoden der hormonellen Kontrazeption wurden nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter, Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um während der Behandlung mit Rotigotin eine Schwangerschaft zu verhindern.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Rotigotin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien an Ratten und Kaninchen lassen keine Teratogenität erkennen, doch wurde bei Ratten und Mäusen in maternal toxischen Dosen Embryotoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Rotigotin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Da Rotigotin beim Menschen die Prolaktinsekretion senkt, ist eine Hemmung der Laktation zu erwarten. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Rotigotin und/oder sein(e) Metabolit(en) in die Muttermilch übergehen. Da keine Daten für den Menschen vorliegen, sollte abgestillt werden.

Fertilität

Informationen zu Fertilitätsstudien, siehe Abschnitt 5.3.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rotigotin kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Mit Rotigotin behandelte Patienten, die an Schläfrigkeit und/oder Schlafattacken leiden, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie keine Fahrzeuge führen oder Tätigkeiten ausüben (z. B. Maschinen bedienen) dürfen, bei denen sie durch eingeschränkte Aufmerksamkeit sich selbst oder andere gefährden oder in Lebensgefahr bringen können, bis solche wiederkehrenden Episoden und die Somnolenz abgeklungen sind (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Restless-Legs-Syndrom

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Basierend auf der Analyse gepoolter placebokontrollierter klinischer Studien mit insgesamt 748 Patienten, die mit einem Rotigotin-haltigen transdermalen Pflaster behandelt wurden, und 214 Placebobehandelten Patienten berichteten 65,5 % der Patienten unter Behandlung mit einem Rotigotin-haltigen transdermalen Pflaster und 33,2 % der Patienten unter Placebo über mindestens eine Nebenwirkung.

Zu Beginn der Therapie können dopaminerge Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen auftreten. Diese sind gewöhnlich leicht bis mittelschwer und vorübergehend, selbst wenn die Behandlung fortgesetzt wird.

Nebenwirkungen, die von mehr als 10 % der mit einem Rotigotin-haltigen transdermalen Pflaster behandelten Patienten berichtet wurden, sind Übelkeit, Reaktionen an der Applikationsstelle, Schwächezustände und Kopfschmerzen.

In Studien, bei denen die Applikationsstellen gemäß den Anweisungen in der Fachinformation und Packungsbeilage gewechselt wurden, kam es bei 34,2 % der 748 Patienten, die ein Rotigotin-haltiges transdermales Pflaster anwendeten, zu Reaktionen an der Applikationsstelle. Die Mehrzahl der Reaktionen an der Applikationsstelle war leicht bis mittelschwer, auf die Applikationsstelle beschränkt und führte bei 7,2 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung.

Abbruchrate:

Die Abbruchrate wurde in 3 klinischen Studien, die sich über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren erstreckten, untersucht. Im ersten Jahr lag der Anteil der Behandlungs-

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit, die auch Angioödem, Zungen- und Lippenödem einschließen kann			
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafattacken, plötzliche Schlafanfälle, Störungen des sexuellen Verlangens [a] (einschl. Hypersexualität, gesteigerter Libido), Schlaflosigkeit, Schlafstörung, ungewöhnliche Träume, Störungen der Impulskontrolle [a,d] (einschl. pathologischem Spielen, Stereotypie/Zwangshandlungen, Essattacken/Essstörungen [b], zwanghaftem Kaufverhalten [c])	Obsessive Zwangsstörung, Agitiertheit [d]	Aggressives Verhalten/ Aggression [b], Desorientiertheit [d]	Dopaminerges Dysregulations-Syndrom [c], Wahrnehmungsstörungen [e] (einschl. Halluzinationen, optischer Halluzinationen, akustischer Halluzinationen, Illusionen), Alpträume [e], Paranoia [e], Verwirrtheitszustände [e], psychotische Störungen [e], Wahnvorstellung [e], Delirium [e]

Fortsetzung von Seite 3

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Somnolenz			Schwindelgefühl [e], Bewusstseinsstörungen NEC [e] (einschl. Synkope, vasovagaler Synkope, Bewusstlosigkeit), Dyskinesie [e], orthostatischer Schwindel [e], Lethargie [e], Krämpfe [e]
Augenerkrankungen					Verschwommenes Sehen [e], Sehverschlechterung [e], Photopsie [e]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Drehschwindel [e]
Herzerkrankungen					Palpitationen [e], Vorhofflimmern [e], supraventrikuläre Tachykardie [e]
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Orthostatische Hypotonie		Hypotonie [e]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Schluckauf [e]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Dyspepsie			Obstipation [e], Mundtrockenheit [e], Bauchschmerzen [e], Diarrhoe [c]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Juckreiz			Erythem [e], Hyperhidrosis [e], generalisierter Juckreiz [e], Hautreizung [e], Kontaktdermatitis [e], generalisierter Ausschlag [e]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Erektile Dysfunktion [e]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Applikations- und Instillationsstelle [a] (einschl. Erythem, Juckreiz, Reizung, Ausschlag, Dermatitis, Vesikel, Schmerzen, Ekzem, Entzündung, Schwellung, Verfärbung, Papeln, Exfoliation, Urtikaria, Überempfindlichkeit), Schwächezustände [a] (einschl. Müdigkeit, Asthenie, Unwohlsein)	Reizbarkeit, periphere Ödeme			
Untersuchungen					Gewichtsabnahme [e], erhöhte Leberenzyme [e] (einschl. AST, ALT, GGT), Gewichtszunahme [e], erhöhte Herzfrequenz [e], erhöhte Kreatin(phospho)kinase (CPK-Werte) [d,e]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					Sturzneigung [e]
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					Rhabdomyolyse [c]

[a] High-Level-Terminus, [b] Beobachtet in offenen Studien, [c] Beobachtet nach der Zulassung,
[d] Beobachtet in 2011, Daten aus gepoolten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien, [e] Beobachtet in Studien mit Parkinson-Patienten

abbrüche bei 25 bis 38 %, im zweiten Jahr bei 10 % und im dritten Jahr bei 11 %. Die Wirksamkeit sollte regelmäßig beurteilt werden, zusammen mit einer Bewertung der Sicherheit, einschließlich Augmentation.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die Tabelle auf den Seiten 3 und 4 umfasst Nebenwirkungen aus den oben aufgeführten, gepoolten Studien bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom und aus Praxiserfahrungen nach der Zulassung. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen, innerhalb der Systemorganklassen, werden folgende Kategorien zugrunde gelegt (Patientenanzahl, bei denen Nebenwirkungen zu erwarten sind): Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Parkinson-Erkrankung

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Basierend auf der Analyse gepoolter placebokontrollierter klinischer Studien mit insgesamt 1.307 Patienten, die mit einem Rotigotin-Pflaster behandelt wurden, und 607 Placebo-behandelten Patienten berichteten 72,5 % der Patienten unter Behandlung mit einem transdermalen Rotigotin-Pflaster und 58,0 % der Patienten unter Placebo über mindestens eine Nebenwirkung.

Zu Beginn der Therapie können dopaminerge Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen auftreten. Diese sind gewöhnlich leicht bis mittelschwer und vorübergehend, selbst wenn die Behandlung fortgesetzt wird.

Nebenwirkungen, die von mehr als 10 % der mit einem transdermalen Rotigotin-Pflaster behandelten Patienten berichtet wurden, sind Übelkeit, Erbrechen, Reaktionen an der Applikationsstelle, Somnolenz, Schwindel und Kopfschmerzen.

In Studien, bei denen die Applikationsstellen gemäß den Anweisungen in der Fachinformation und Packungsbeilage gewechselt wurden, kam es bei 35,7 % der 830 Patienten, die das transdermale Rotigotin-Pflaster anwendeten, zu Reaktionen an der Applikationsstelle. Die Mehrzahl der Reaktionen an der Applikationsstelle war leicht bis mittelschwer, auf die Applikationsstelle beschränkt und führte lediglich bei 4,3 % aller Patienten unter Behandlung mit einem transdermalen Rotigotin-Pflaster zum Abbruch der Behandlung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die folgende Tabelle (siehe unten) umfasst Nebenwirkungen aus den oben aufgeführten, gepoolten Studien bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung und aus Praxiserfahrungen nach der Zulassung. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen, innerhalb der Systemorganklassen, werden folgende Kategorien zugrunde gelegt (Patientenanzahl, bei denen Nebenwirkungen zu erwarten sind): Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, die auch Angioödem, Zungen- und Lippenödem einschließen kann		
Psychiatrische Erkrankungen		Wahrnehmungsstörungen [a] (einschl. Halluzinationen, optischer Halluzinationen, akustischer Halluzinationen, Illusionen), Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Alpträume, ungewöhnliche Träume, Impulskontrollstörungen [a,d] (einschl. Spielzwang, Stereotypie/Zwangshandlungen, Essattacken/Essstörungen [b], zwanghaftem Kaufverhalten [c])	Schlafattacken/ plötzliche Schlafanfälle, Paranoia, Störungen des sexuellen Verlangens [a] (einschl. Hypersexualität, gesteigerter Libido), Verwirrtheitszustände, Desorientiertheit [d], Agitiertheit [d]	Psychotische Störungen, obsessive Zwangsstörungen, aggressives Verhalten/Aggression [b], Wahnvorstellung [d], Delirium [d]	Dopaminerges Dysregulationssyndrom [c]
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerz	Bewusstseinsstörungen NEC [a] (einschl. Synkope, vasovagale Synkope, Bewusstlosigkeit), Dyskinesie, orthostatischer Schwindel, Lethargie		Krämpfe	Dropped Head Syndrom [c,e]
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung, Photopsie		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Drehschwindel			
Herzerkrankungen		Palpitationen	Vorhofflimmern	Supraventrikuläre Tachykardie	
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie, Hypertonie	Hypotonie		

Fortsetzung von Seite 5

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Schluckauf			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie	Bauchschmerzen		Diarrhoe [c]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Erythem, Hyperhidrosis, Juckreiz	Generalisierter Juckreiz, Hautreizung, Kontaktdermatitis	Generalisierter Ausschlag	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Applikations- und Instillationsstelle [a] (einschl. Erythem, Juckreiz, Reizung, Ausschlag, Dermatitis, Vesikel, Schmerzen, Ekzem, Entzündung, Schwellung, Verfärbung, Papeln, Exfoliation, Urtikaria, Überempfindlichkeit)	Peripheres Ödem, Schwächezustände [a] (einschl. Müdigkeit, Asthenie, Unwohlsein)		Reizbarkeit	
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Erhöhte Leberenzyme (einschl. AST, ALT, GGT), Gewichtszunahme, erhöhte Herzfrequenz, erhöhte Kreatin(phospho)-kinase (CPK-Werte) [d]		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturzneigung			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					Rhabdomyolyse [c]

[a] High-Level-Terminus
[b] Beobachtet in offenen Studien
[c] Beobachtet nach der Zulassung
[d] Beobachtet in 2011, Daten aus gepoolten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien
[e] Nur bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung beobachtet

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beide Anwendungsgebiete

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen:

Plötzliches Einschlafen und Somnolenz

Rotigotin wurde mit Somnolenz, einschließlich übermäßiger Tagesschläfrigkeit sowie plötzlichen Schlafattacken in Verbindung gebracht. In vereinzelten Fällen kam es beim Führen eines Fahrzeugs zu „plötzlichem Einschlafen" und als Folge zu Autounfällen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.7).

Störungen der Impulskontrolle

Bei Patienten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Rotigotin, behandelt wurden, können Spielzwang, verstärkte Libido, Hypersexualität, Kaufsucht und zwanghaftes Geldausgeben, Essattacken und zwanghaftes Essen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die wahrscheinlichsten Nebenwirkungen sind solche, die durch das pharmakodynamische Profil von Dopaminagonisten bedingt sind, und schließen Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, unwillkürliche Bewegungen, Halluzinationen, Verwirrtheit, Krämpfe und sonstige Symptome einer zentralen dopaminergen Stimulation ein.

Behandlung

Es ist kein Gegenmittel für eine Überdosierung von Dopaminagonisten bekannt. Bei Verdacht auf Überdosierung sollte ein Entfernen des Pflasters/der Pflaster in Betracht gezogen werden, da nach Entfernen des Pflasters/der Pflaster die Wirkstoffzufuhr gestoppt ist und die Plasmakonzentration von Rotigotin rapide sinkt. Der Patient sollte engmaschig überwacht werden,

einschließlich Herzfrequenz, Herzrhythmus und Blutdruck.

Die Behandlung einer Überdosierung kann allgemeine unterstützende Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen erforderlich machen. Von einer Dialyse wird kein Nutzen erwartet, da Rotigotin nicht durch Dialyse entfernt wird.

Wenn ein Absetzen von Rotigotin notwendig wird, sollte dies stufenweise erfolgen, um einem malignen neuroleptischen Syndrom vorzubeugen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopamin-Agonisten

ATC-Code: N04BC09

Rotigotin ist ein nicht-ergoliner Dopaminagonist zur symptomatischen Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson und des Restless-Legs-Syndroms.

Wirkmechanismus

Bei Rotigotin geht man davon aus, dass seine günstige Wirkung auf die Parkinsonerkrankung durch die Aktivierung der D_3-, D_2- und D_1-Rezeptoren des Caudatus-Putamens im Gehirn hervorgerufen wird.

Der genaue Wirkmechanismus von Rotigotin bei der Behandlung von RLS ist unbekannt. Es wird angenommen, dass Rotigotin seine Wirkung insbesondere über Dopamin-Rezeptoren entfaltet.

Pharmakodynamische Wirkungen

Entsprechend der funktionellen Aktivität an den verschiedenen Rezeptor-Subtypen und deren Verteilung im Gehirn wird Rotigotin als ein D_2- und D_3-Rezeptoragonist beschrieben, mit Wirksamkeit auch an den D_1-, D_4- und D_5-Rezeptoren. Bei den nicht-dopaminergen Rezeptoren zeigt Rotigotin einen Antagonismus an den $alpha_{2B}$- und einen Agonismus an den $5HT_{1A}$-Rezeptoren, aber keine Aktivität an den $5HT_{2B}$-Rezeptoren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien zum Restless-Legs-Syndrom:

Die Wirksamkeit von Rotigotin wurde in 5 placebokontrollierten Studien mit mehr als 1.400 Patienten mit idiopathischem Restless-Legs-Syndrom (RLS) evaluiert. Bei Patienten, die in kontrollierten Studien über einen Zeitraum von bis zu 29 Wochen behandelt wurden, hat sich das Arzneimittel als wirksam erwiesen. Die Wirkung hielt über einen Zeitraum von 6 Monaten an.

Die primären Wirksamkeitsparameter gegenüber Baseline wurden über die Veränderungen auf der International RLS Rating Scale (IRLS) und im CGI Teil 1 (Schweregrad der Erkrankung) gemessen. Für beide primären Endpunkte wurden statistisch signifikante Unterschiede gegenüber Placebo für die Dosen 1 mg/24 h, 2 mg/24 h und 3 mg/24 h nachgewiesen. Nach 6 Monaten Erhaltungstherapie bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem RLS verbesserte sich der Baseline-IRLS-Score von 30,7 auf 20,7 unter Placebo und von 30,2 auf 13,8 unter Rotigotin. Der adjustierte mittlere Unterschied betrug –6,5 Punkte ($KI_{95\%}$ –8,7; –4,4, $p < 0{,}0001$). Die CGI-I Responderraten (deutlich verbessert, sehr deutlich verbessert) waren 43,0 % für Placebo und 67,5 % für Rotigotin (Unterschiede 24,5 %, $KI_{95\%}$: 14,2 % - 34,8 %, $p < 0{,}0001$).

In einer placebokontrollierten, 7-wöchigen Studie wurden polysomnographische Parameter untersucht. Rotigotin führte zu einer signifikanten Verminderung des periodischen Beinbewegungsindex (PLMI, *periodic limb movement index*) von 50,9 auf 7,7, gegenüber 37,4 auf 32,7 unter Placebo ($p < 0{,}0001$).

Augmentation:

In zwei 6-monatigen doppelblinden, placebokontrollierten Studien wurde klinisch relevante Augmentation bei 1,5 % der mit Rotigotin behandelten Patienten gegenüber 0,5 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. In zwei offenen Follow-up-Studien über einen Zeitraum von 12 Monaten lag die Rate klinisch relevanter Augmentation bei 2,9 %. Keiner dieser Patienten brach die Behandlung aufgrund einer Augmentation ab. Bei einer offenen Behandlungsstudie über 5 Jahre trat Augmentation bei 11,9 % der behandelten Patienten mit den zugelassenen Dosierungen für RLS (1 - 3 mg/24 h) auf, die bei 5,1 % als klinisch signifikant erachtet wurde. In dieser Studie traten die meisten Fälle von Augmentation im ersten und zweiten Behandlungsjahr auf. Weiterhin führte in dieser Studie eine höhere Dosierung von 4 mg/24 h, die bei RLS nicht zugelassen ist, zu einer erhöhten Augmentationsrate.

Klinische Studien zur Parkinson-Erkrankung:

Die Wirksamkeit von Rotigotin bei der symptomatischen Behandlung der idiopathischen Parkinson-Erkrankung wurde im Rahmen eines multinationalen Arzneimittelentwicklungsprogramms, bestehend aus vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Schlüsselstudien im Parallelgruppendesign und in drei Studien zu spezifischen Aspekten der Parkinson-Erkrankung evaluiert.

Zwei zulassungsrelevante Studien (SP512 Teil I und SP513 Teil I), die die Wirksamkeit von Rotigotin bei der Behandlung der Symptome einer idiopathischen Parkinson-Erkrankung untersuchten, wurden mit Patienten durchgeführt, die keine Begleittherapie mit Dopaminagonisten erhielten und die entweder noch nicht mit Levodopa behandelt worden waren oder bei denen eine frühere Levodopa-Behandlung ≤ 6 Monate dauerte. Als Primärvariable wurden zwei Komponenten des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL-Skala, Teil II) sowie die motorische Untersuchung (Teil III), ausgewertet. Die Wirksamkeit wurde bestimmt durch das Ansprechen der Patienten auf die Therapie anhand der Verbesserung der Responder-Rate und der absoluten Punktzahl in den Summenwerten der kombinierten ADL-Scores und der motorischen Untersuchung (UPDRS-Teil II und III).

In der doppelblinden Studie SP512 Teil I erhielten 177 Patienten Rotigotin und 96 Patienten Placebo. Beginnend mit 2 mg/24 h wurden die Patienten in wöchentlichen Schritten von 2 mg/24 h bis zu einer Höchstdosis von 6 mg/24 h auf die individuelle optimale Dosis Rotigotin oder Placebo eingestellt. Anschließend erhielten die Patienten in jeder Behandlungsgruppe die für sie optimale Dosis über 6 Monate.

Am Ende der Erhaltungstherapie entsprach bei 91 % der Patienten im Rotigotin-Arm die optimale Dosis der zulässigen Höchstdosis von 6 mg/24 h. Eine Verbesserung um 20 % wurde bei 48 % der Patienten unter Rotigotin und bei 19 % der Patienten unter Placebo beobachtet (Differenz 29 %, $KI_{95\%}$ 18 %; 39 %, $p < 0{,}0001$). Unter Rotigotin betrug die durchschnittliche Verbesserung beim UPDRS-Score (Teile II + III) –3,98 Punkte (Baseline 29,9 Punkte), während im Placebo-Behandlungsarm eine Verschlechterung von 1,31 Punkten beobachtet wurde (Baseline 30,0 Punkte). Die Differenz war mit 5,28 Punkten statistisch signifikant ($p < 0{,}0001$).

In der doppelblinden Studie SP513 Teil I erhielten 213 Patienten Rotigotin, 227 Patienten Ropinirol und 117 Patienten Placebo. Die Patienten wurden, beginnend mit 2 mg/24 h, über vier Wochen in wöchentlichen Schritten von 2 mg/24 h bis zu einer Höchstdosis von 8 mg/24 h auf die individuelle optimale Dosis Rotigotin eingestellt. In der Ropinirol-Gruppe wurden die Patienten über 13 Wochen auf die optimale Dosis von bis zu 24 mg/Tag eingestellt. Anschließend erhielten die Patienten jeder Behandlungsgruppe über 6 Monate diese Erhaltungstherapie.

Am Ende der Erhaltungstherapie entsprach bei 92 % der Patienten im Rotigotin-Arm die optimale Dosis der zulässigen Höchstdosis von 8 mg/24 h. Eine Verbesserung um 20 % wurde bei 52 % der Patienten unter Rotigotin, 68 % der Patienten unter Ropinirol und 30 % der Patienten unter Placebo beobachtet (Differenz Rotigotin *versus* Placebo 21,7 %, $KI_{95\ \%}$ 11,1 %; 32,4 %; Differenz Ropinirol *versus* Placebo 38,4 %, $K_{I95\ \%}$ 28,1 %; 48,6 %; Differenz Ropinirol *versus* Rotigotin 16,6 %, $KI_{95\ \%}$ 7,6 %; 25,7 %). Die durchschnittliche Verbesserung beim UPDRS-Score (Teile II + III) betrug 6,83 Punkte (Baseline 33,2 Punkte) im Rotigotin-Arm, 10,78 Punkte im Ropinirol-Arm (Baseline 32,2 Punkte) und 2,33 Punkte im Placebo-Arm (Baseline 31,3 Punkte). Alle Unterschiede zwischen den aktiven Behandlungen und Placebo waren statistisch signifikant. In dieser Studie konnte die Nicht-Unterlegenheit von Rotigotin gegenüber Ropinirol nicht nachgewiesen werden.

In einer nachfolgenden multinationalen, offenen Multicenter-Studie (SP824) wurde die Verträglichkeit der nächtlichen Umstellung von Ropinirol, Pramipexol oder

Cabergolin auf ein transdermales Rotigotin-Pflaster und dessen Wirksamkeit auf die Symptome der idiopathischen Parkinson-Erkrankung untersucht. 116 Patienten wurden von der bisherigen oralen Therapie auf bis zu 8 mg/24 h Rotigotin umgestellt, von diesen waren 47 mit bis zu 9 mg Ropinirol pro Tag behandelt worden, 47 waren mit bis zu 2 mg Pramipexol pro Tag und 22 mit bis zu 3 mg Cabergolin pro Tag behandelt worden. Die Umstellung auf Rotigotin war praktikabel, nur bei 2 Patienten, die mit Ropinirol, bei 5 Patienten, die mit Pramipexol und bei 4 Patienten, die mit Cabergolin behandelt wurden, war eine geringe Dosierungsangleichung (durchschnittlich 2 mg/24 h) notwendig. Verbesserungen des UPDRS-Scores Teil I - IV wurden beobachtet. Das Sicherheitsprofil war gegenüber früheren Studien unverändert.

In einer randomisierten, offenen Studie (SP825) bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung im Frühstadium wurden 25 Patienten auf eine Rotigotin- und 26 Patienten auf eine Ropinirol-Behandlung randomisiert. In beiden Armen wurde die Behandlung auf die entsprechende Optimal- oder Maximaldosis von 8 mg/24 h bzw. 9 mg/Tag titriert. Beide Behandlungen zeigten Verbesserungen der frühmorgendlichen Bewegungsfunktion und des Schlafes. Die motorischen Symptome (UPDRS Teil III) verbesserten sich bei den mit Rotigotin behandelten Patienten nach 4 Behandlungswochen um 6,3 ± 1,3 Punkte und in der Ropinirol-Gruppe um 5,9 ± 1,3 Punkte. Der Schlaf (PDSS) verbesserte sich bei den mit Rotigotin behandelten Patienten um 4,1 ± 13,8 Punkte und bei den mit Ropinirol behandelten Patienten um 2,5 ± 13,5 Punkten. Das Sicherheitsprofil war vergleichbar, mit Ausnahme der Reaktionen an der Applikationsstelle.

In den Studien SP824 und SP825, die seit der initialen Vergleichsstudie durchgeführt wurden, zeigten Rotigotin und Ropinirol bei äquivalenten Dosierungen eine vergleichbare Wirksamkeit.

Zwei zusätzliche Zulassungsstudien (SP650DB und SP515) wurden bei Patienten durchgeführt, die begleitend mit Levodopa behandelt wurden. Primärvariable war die Verringerung der „Off"-Zeit (in Stunden). Die Wirksamkeit wurde bestimmt durch das Ansprechen der Patienten auf die Therapie anhand der Verbesserung der Responder-Rate sowie der absoluten Verbesserung der „Off"-Zeit.

In der Doppelblindstudie SP650DB erhielten 113 Patienten Rotigotin bis zu einer Höchstdosis von 8 mg/24 h, 109 Patienten erhielten Rotigotin bis zu einer Höchstdosis von 12 mg/24 h und 119 Patienten erhielten Placebo. Die Patienten wurden, beginnend mit 4 mg/24 h, in wöchentlichen Schritten von 2 mg/24 h auf die für sie optimale Rotigotin-Dosis bzw. Placebo eingestellt. Anschließend erhielten die Patienten in jeder Behandlungsgruppe über 6 Monate die für sie optimale Dosis. Am Ende der Erhaltungstherapie zeigte sich bei 57 % der Patienten unter Rotigotin 8 mg/24 h bzw. bei 55 % der Patienten unter Rotigotin 12 mg/24 h sowie bei 34 % der Patienten unter Placebo eine Besserung von mindestens 30 % (Unterschiede 22 % bzw. 21 %, $KI_{95\,\%}$ 10 %; 35 % bzw. 8 %; 33 %, $p < 0{,}001$ für beide Rotigotin-Gruppen). Unter Rotigotin betrug die mittlere Verringerung der „Off"-Zeit 2,7 bzw. 2,1 Stunden, während im Studienarm mit Placebo eine Verringerung von 0,9 Stunden beobachtet wurde. Die Unterschiede waren statistisch signifikant ($p < 0{,}001$ bzw. $p = 0{,}003$).

In der Doppelblindstudie SP515 erhielten 201 Patienten Rotigotin, 200 Patienten Pramipexol und 100 Patienten Placebo. Die Patienten wurden, beginnend mit 4 mg/24 h, in wöchentlichen Schritten von 2 mg/24 h bis zu einer Höchstdosis von 16 mg/24 h auf die für sie optimale Rotigotin-Dosis eingestellt. Die Patienten in der Pramipexol-Gruppe erhielten in der ersten Woche 0,375 mg, in der zweiten Woche 0,75 mg und wurden dann in wöchentlichen Schritten von 0,75 mg bis zu einer Höchstdosis von 4,5 mg/Tag auf die für sie optimale Dosis eingestellt. In allen Behandlungsgruppen wurde diese Dosis über 4 Monate beibehalten. Am Ende der Erhaltungstherapie zeigte sich bei 60 % der Patienten unter Rotigotin, bei 67 % der Patienten unter Pramipexol und bei 35 % der Patienten unter Placebo eine Besserung von mindestens 30 % (Unterschied Rotigotin *versus* Placebo 25 %, $KI_{95\,\%}$ 13 %; 36 %, Unterschied Pramipexol *versus* Placebo 32 %, $KI_{95\,\%}$ 21 %; 43 %, Unterschied Pramipexol *versus* Rotigotin 7 %, $KI_{95\,\%}$ –2 %; 17 %). Im Rotigotin-Arm betrug die mittlere Verringerung der „Off"-Zeit 2,5 Stunden, im Pramipexol-Arm 2,8 Stunden und im Placebo-Arm 0,9 Stunden. Alle Unterschiede zwischen den Verum-Behandlungen und Placebo waren statistisch signifikant.

Eine weitere multinationale Doppelblindstudie (SP889) wurde an 287 Patienten mit beginnender oder fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung und unzureichender Kontrolle der frühmorgendlichen Beweglichkeit durchgeführt. 81,5 % der eingeschlossenen Patienten wurden zusätzlich mit Levodopa therapiert. 190 Patienten erhielten Rotigotin und 97 Placebo. Die Patienten wurden über 8 Wochen beginnend mit einer Dosis von 2 mg/24 h in Schritten von 2 mg/24 h pro Woche auf die optimale Dosis von Rotigotin oder Placebo bis zur Maximaldosis von 16 mg/24 h eingestellt und diese Erhaltungsdosis über 4 Wochen beibehalten. Die co-primären Zielparameter waren die frühmorgendliche Bewegungsfunktion, gemessen mit der UPDRS III, und die Störungen des Nachtschlafs, gemessen anhand der modifizierten Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-2). Am Ende der Erhaltungsphase hatte sich bei mit Rotigotin behandelten Patienten (Baseline 29,6) der durchschnittliche UPDRS III-Wert um 7,0 Punkte und bei der Placebogruppe (Baseline 32,0) um 3,9 Punkte verbessert. Die Steigerung des PDSS-2-Gesamtwertes in der Rotigotingruppe betrug 5,9 Punkte (Baseline 19,3) und 1,9 Punkte in der Placebogruppe (Baseline 20,5). Die Behandlungsunterschiede für die co-primären Variablen waren statistisch signifikant ($p = 0{,}0002$ und $p < 0{,}0001$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der Applikation wird Rotigotin kontinuierlich aus dem transdermalen Pflaster abgegeben und über die Haut resorbiert. *Steady-state*-Konzentrationen werden ein bis zwei Tage nach der Pflasterapplikation erreicht und durch die einmal tägliche Anwendung, bei der das Pflaster 24 Stunden lang auf der Haut verbleibt, auf einem stabilen Niveau gehalten. Der Plasmaspiegel von Rotigotin erhöht sich dosisproportional über einen Dosierungsbereich von 1 mg/24 h bis 24 mg/24 h.

Etwa 45 % des Wirkstoffs im Pflaster werden innerhalb von 24 Stunden an die Haut abgegeben. Die absolute Bioverfügbarkeit nach transdermaler Applikation beträgt ca. 37 %.

Der Wechsel der Applikationsstelle kann zu von Tag zu Tag differierenden Plasmaspiegeln führen. Die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von Rotigotin schwankten zwischen 2 % (Oberarm *versus* Flanke) und 46 % (Schulter *versus* Oberschenkel). Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass dies einen relevanten Einfluss auf das klinische Ergebnis hat.

Verteilung

Die Bindung von Rotigotin an Plasmaproteine beträgt *in vitro* etwa 92 %.

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt beim Menschen ca. 84 l/kg.

Biotransformation

Rotigotin wird zu einem großen Teil metabolisiert. Rotigotin wird durch N-Dealkylierung sowie direkte und sekundäre Konjugation verstoffwechselt. *In-vitro*-Ergebnisse weisen darauf hin, dass verschiedene CYP-Isoforme in der Lage sind, die N-Dealkylierung von Rotigotin zu katalysieren. Die Hauptmetaboliten sind Sulfate und Glukuronidkonjugate der Muttersubstanz sowie biologisch inaktive N-Desalkylmetaboliten.

Die Daten zu den Metaboliten sind unvollständig.

Elimination

Etwa 71 % der Rotigotindosis werden über den Urin und ein kleinerer Anteil von ca. 23 % über die Fäzes ausgeschieden.

Die Rotigotin-Clearance nach transdermaler Anwendung beträgt ca. 10 l/min, und die Gesamt-Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 5 und 7 Stunden. Das pharmakokinetische Profil zeigt eine zweiphasige Elimination mit einer initialen Halbwertszeit von ca. 2 bis 3 Stunden.

Da das Pflaster transdermal angewendet wird, sind keine Auswirkungen durch Nahrungsmittel und gastrointestinale Erkrankungen zu erwarten.

Besondere Patientengruppen

Da die Therapie mit Rotigotin neuraxpharm mit einer niedrigen Dosierung eingeleitet und entsprechend der klinischen Verträglichkeit schrittweise zur Erzielung der optimalen therapeutischen Wirkung erhöht wird, ist eine Anpassung der Dosis nach Geschlecht, Gewicht oder Alter nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion:

Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion oder leichter bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion wurde keine relevante Erhöhung der Rotigotin-Plasmaspiegel beobachtet. Rotigotin wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung untersucht.

Die Plasmaspiegel der Konjugate von Rotigotin und seiner Desalkylmetaboliten steigen bei eingeschränkter Nierenfunktion an. Dennoch ist es unwahrscheinlich, dass diese Metabolite zu den klinischen Effekten beitragen.

Kinder und Jugendliche:

Begrenzte pharmakokinetische Daten von jugendlichen Patienten mit RLS (13 - 17 Jahre, n = 24) nach einer Behandlung mit Mehrfachdosierungen von 0,5 bis 3 mg/24 h zeigten, dass die systemische Exposition mit Rotigotin ähnlich der bei erwachsenen Patienten ist. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten sind unzureichend zum Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Exposition und Wirkung (siehe auch Informationen zu Kindern und Jugendlichen in Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur chronischen und Langzeittoxizität waren die Hauptwirkungen durch die für Dopaminagonisten typischen pharmakodynamischen Effekte sowie die sich daraus ergebende Abnahme der Prolaktinsekretion bedingt.

Nach einer Einzeldosis Rotigotin war bei pigmentierten Ratten und Affen die Bindung an Melanin-haltige Gewebe (d. h. die Augen) offensichtlich, diese klang jedoch im Verlauf des zweiwöchigen Beobachtungszeitraums langsam ab.

In einer dreimonatigen Studie an Albinoratten wurde unter einer Dosis, die auf mg/m^2-Basis dem 2,8-Fachen der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis entspricht, mittels Transmissionsmikroskopie eine Retinadegeneration beobachtet, wobei die Effekte bei weiblichen Ratten stärker ausgeprägt waren. Zusätzliche Studien zur weitergehenden Evaluierung der spezifischen pathologischen Mechanismen wurden nicht durchgeführt. Bei der routinemäßigen histopathologischen Augenuntersuchung wurde in keiner der Studien zur Toxikologie bei keiner untersuchten Tierart eine Retinadegeneration beobachtet. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

In einer Studie zur Kanzerogenität entwickelten männliche Ratten Tumoren und eine Hyperplasie der Leydig-Zellen. Maligne Tumoren wurden vorwiegend im Uterus weiblicher Tiere festgestellt, die mit mittleren bis hohen Dosen behandelt wurden. Diese Veränderungen stellen bekannte Effekte von Dopaminagonisten bei Ratten nach lebenslanger Therapie dar und werden als für den Menschen nicht relevant beurteilt.

Die Wirkungen von Rotigotin auf die Reproduktion wurden im Rahmen von Studien an Ratten, Kaninchen und Mäusen untersucht. Rotigotin erwies sich bei allen drei Tierarten als nicht teratogen, war jedoch bei Ratten und Mäusen in maternal toxischer Dosierung embryotoxisch. Rotigotin beeinflusste bei Ratten die männliche Fertilität nicht. Bei Ratten und Mäusen verringerte es jedoch aufgrund der Wirkungen auf den Prolaktinspiegel, der im Falle von Nagern eine besondere Rolle spielt, eindeutig die weibliche Fertilität.

Rotigotin induzierte im Ames-Test keine Genmutationen, zeigte jedoch im *In-vitro*-Mauslymphom-Test Effekte mit metabolischer Aktivierung sowie schwächere Effekte ohne metabolische Aktivierung. Dieser mutagene Effekt könnte auf eine klastogene Wirkung von Rotigotin zurückzuführen sein, wurde jedoch *in vivo* im Maus-Mikronukleustest und im Ratten-UDS-Test (Unscheduled DNA Synthesis) nicht bestätigt. Da dieser Effekt mehr oder weniger parallel mit einem verringerten relativen Zellwachstum insgesamt einherging, könnte er mit einer Zytotoxizität des Wirkstoffs im Zusammenhang stehen. Daher ist die Bedeutung des einen positiven *In-vitro*-Mutagenitätstests nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trägerfolie

Polyethylen, pigmentiert, thermoplastisches Harz, Polyester, aluminisiert, Laminat

Orangefarbene Drucktinte

Wirkstoffhaltige Matrixschicht

Povidon K 90

all-rac-α-Tocopherol

Trimethylsilyliertes Polysilicat-α-Hydro-ω-hydroxypoly(dimethylsiloxan)-Polykondensat

Dickflüssiges Paraffin

Schutzfolie

Polyester, Fluorsilicon-beschichtet

Deckfolie

Polyester, Fluorsilicon-beschichtet

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aufziehbarer Beutel: Eine Seite besteht aus einem Ethylencopolymer (innerste Schicht), einer Aluminiumfolie, einem Polyethylenfilm niedriger Dichte und Papier; die andere Seite besteht aus Polyethylen (innerste Schicht), Aluminium, Ethylencopolymer und Papier.

Packungen mit 7, 14, 28, 30, 31, 84 (Bündelpackung mit 3 Packungen mit jeweils 28) oder 93 (Bündelpackung mit 3 Packungen mit jeweils 31) transdermalen Pflastern.

Die transdermalen Pflaster sind einzeln in Beutel verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nach der Anwendung enthält das Pflaster noch immer Wirkstoff. Nach dem Entfernen sollte das gebrauchte Pflaster mit der Klebeseite nach innen in der Hälfte gefaltet werden, so dass die Matrixschicht nicht nach außen zeigt, und im Originalbeutel entsorgt werden. Gebrauchte oder ungebrauchte Pflaster sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen oder in einer Apotheke zurückzugeben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMER

7007952.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

08.08.2023

10. STAND DER INFORMATION

03/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig