

 16. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rotigotine "Medical Valley", depotplastre 1 mg/24 timer og 3 mg/24 timer**

**0. D.SP.NR.**

33995

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rotigotine "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Rotigotine "Medical Valley" 1 mg/24 timer depotplaster

Hvert plaster afgiver 1 mg rotigotin pr. 24 timer. Hvert plaster på 4,6 cm2 indeholder 1,84 mg rotigotin.

Rotigotine "Medical Valley" 3 mg/24 timer depotplaster

Hvert plaster afgiver 3 mg rotigotin pr. 24 timer. Hvert plaster på 13,8 cm2 indeholder 5,52 mg rotigotin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depotplastre

Tyndt, matrixtype, rektangulært plaster med afrundede hjørner.

Rotigotine "Medical Valley" 1 mg/24 timer depotplaster

Den ydre side af bagsidelaget er gyldenbrun og påtrykt "Rotigotine 1 mg/24 h".

Rotigotine "Medical Valley" 3 mg/24 timer depotplaster

Den ydre side af bagsidelaget er gyldenbrun og påtrykt "Rotigotine 3 mg/24 h".

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Rotigotine "Medical Valley" er indiceret til symptomatisk behandling af moderat til svær idiopatisk *restless legs*‑syndrom (RLS) hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosisanbefalingerne er angivet som den nominelle dosis.

En daglig enkeltdosis bør indledes med 1 mg/24 t. Afhængigt af det individuelle patientrespons kan dosis øges i ugentlige trin på 1 mg/24 t til en maksimal dosis på 3 mg/24 t. Behovet for fortsat behandling bør genovervejes hver 6. måned.

Rotigotine "Medical Valley" påsættes én gang dagligt. Plastret bør påsættes på omtrent samme tidspunkt hver dag. Plastret bør blive siddende på huden i 24 timer og bør derefter erstattes af et nyt plaster på et andet applikationssted.

Hvis patienten glemmer at påsætte plastret på det sædvanlige tidspunkt på dagen, eller hvis plastret løsner sig, bør et nyt plaster påsættes til resten af dagen.

*Seponering*

Rotigotine "Medical Valley" bør seponeres gradvist. Den daglige dosis bør reduceres i trin på 1 mg/24 t, hvor dosisreduktion hver anden dag er at foretrække, indtil behandlingen med Rotigotine "Medical Valley" er ophørt helt (se pkt. 4.4). Når denne fremgangsmåde er fulgt, er der ikke blevet observeret *rebound*‑fænomen (forværring af symptomer i forhold til udgangssymptomer efter seponering af behandlingen).

Særlige populationer

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Det tilrådes at udvise forsigtighed ved behandling af patienter med svært nedsat leverfunktion, som kan resultere i nedsat rotigotinclearance. Rotigotin er ikke undersøgt hos denne patientgruppe. Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis, hvis den nedsatte leverfunktion forværres.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion herunder dialysepatienter. Der kan forekomme uventet akkumulering af rotigotinniveauerne ved akut forværring af nyrefunktionen (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Rotigotins sikkerhed og virkning hos børn og unge er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogle anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Rotigotine "Medical Valley" er til transdermal anvendelse.

Plastret skal anbringes på et rent, tørt, intakt, sundt hudområde på mave, lår, hofter, siden af kroppen, skulder eller overarm. Det bør undgås at sætte plastret på samme sted inden for 14 dage. Rotigotine "Medical Valley" må ikke placeres på hud, som er rød, irriteret eller beskadiget (se pkt. 4.4).

*Anvendelse og håndtering*

Hvert plaster er pakket i et brev og bør påsættes umiddelbart efter åbning af brevet. Den ene halvdel af den aftagelige beskyttelsesfilm fjernes, og den klæbende side påsættes og presses fast mod huden. Derefter foldes plastret tilbage, og den anden halvdel af den aftagelige beskyttelsesfilm fjernes. Den klæbende side af plastret bør ikke berøres. Plastret skal presses fast mod huden med håndfladen i omkring 30 sekunder, så det klæber godt.

Plastret bør ikke klippes i stykker.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Magnetisk resonans-scanning (MR‑scanning) eller kardioversion (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

MR‑scanning og kardioversion

Rotigotine "Medical Valley" plastrets yderste lag indeholder aluminium. For at undgå forbrænding af huden skal Rotigotine "Medical Valley" fjernes, hvis patienten skal have foretaget MR‑scanning eller kardioversion.

Ortostatisk hypotension

Dopaminagonister er kendt for at svække den systemiske regulering af blodtrykket og dermed forårsage postural/ortostatisk hypotension. Disse hændelser er også blevet observeret under behandling med rotigotin, men forekomsten var på niveau med forekomsten observeret hos patienter, som fik placebo.

Det anbefales at monitorere blodtrykket, især i begyndelsen af behandlingen, på grund af den generelle risiko for ortostatisk hypotension forbundet med dopaminbehandling.

Synkope

Der er blevet observeret synkope i kliniske studier med rotigotin med en forekomst på niveau med forekomsten observeret hos patienter, som fik placebo. Da patienter med klinisk relevant kardiovaskulær sygdom var ekskluderet i disse studier, bør patienter med svær kardiovaskulær sygdom udspørges om symptomer på synkope og præsynkope.

Pludseligt indsættende søvn og døsighed

Rotigotin har været forbundet med søvnighed og episoder med pludseligt indsættende søvn. Der er rapporteret om pludselig søvn under daglige aktiviteter, i visse tilfælde uden at patienten har bemærket nogen advarselstegn. Ordinerende læger bør løbende revurdere patienterne for døsighed eller søvnighed, da patienterne muligvis ikke erkender døsighed eller søvnighed, før de bliver direkte adspurgt. Det bør nøje overvejes at nedsætte dosis eller seponere behandlingen.

Impulskontrolforstyrrelser og andre relaterede forstyrrelser

Patienterne skal monitoreres regelmæssigt for udvikling af impulskontrolforstyrrelser og relaterede forstyrrelser, herunder dopamin‑dysreguleringssyndrom. Patienter og omsorgspersoner skal gøres opmærksomme på, at adfærdsmæssige symptomer på impulskontrolforstyrrelser, herunder ludomani, øget libido, hyperseksualitet, tvangshandlinger forbundet med forbrug eller indkøb, uhæmmet madindtagelse og tvangshandlinger forbundet med madindtagelse kan forekomme hos patienter, der behandles med dopaminagonister, herunder rotigotin. Dopamin‑dysreguleringssyndrom blev observeret hos nogle patienter under behandlingen med rotigotin. Dosisreduktion/gradvis seponering bør overvejes, hvis sådanne symptomer opstår.

Malignt neuroleptikasyndrom

Symptomer, der tyder på malignt neuroleptikasyndrom, er rapporteret ved pludselig seponering af dopaminbehandling. Det anbefales derfor at aftrappe behandlingen (se pkt. 4.2).

Dopaminagonist‑abstinenssyndrom

Symptomer, der tyder på dopaminagonist‑abstinenssyndrom (f.eks. smerter, træthed, depression, svedtendens og angst) er blevet rapporteret ved pludselig seponering af dopaminbehandling, og det anbefales derfor at nedtrappe behandlingen (se pkt. 4.2).

Abnorm tankegang og adfærd

Der er rapporteret om abnorm tankegang og adfærd, som kan manifestere sig på forskellige måder, herunder paranoide tanker, vrangforestillinger, hallucinationer, forvirring, psykose‑lignende adfærd, desorientering, aggressiv adfærd, agitation og delirium.

Fibrotiske komplikationer

Der er rapporteret tilfælde med retroperitoneal fibrose, lungeinfiltrater, pleuraeksudat, pleurafortykkelse, pericarditis og kardial valvulopati hos nogle patienter, som er blevet behandlet med dopaminerge ergolinderivater. Selvom disse komplikationer kan fortage sig, når behandlingen ophører, er det ikke altid, de forsvinder fuldstændigt. Selvom disse bivirkninger menes at være relateret til stoffernes ergoline struktur, vides det ikke, om andre non‑ergoline dopaminagonister kan forårsage dem.

Neuroleptika

Neuroleptika bør ikke gives som antiemetikum til patienter, som tager dopaminagonister (se også pkt. 4.5).

Oftalmologisk monitorering

Oftalmologisk monitorering anbefales med regelmæssige mellemrum, eller hvis der forekommer synsanomalier.

Varmepåvirkning

Området, hvor plastret sidder, bør ikke udsættes for ekstern varme (kraftigt sollys, varmepude og andre varmekilder såsom sauna og varme bade).

Reaktioner på applikationsstedet

Der kan forekomme hudreaktioner på applikationsstedet. Intensiteten af disse er som regel lette eller moderate. Det anbefales, at applikationsstedet veksles dagligt (f.eks. fra højre side til venstre side og fra overkrop til underkrop). Det samme sted bør ikke anvendes inden for 14 dage. Hvis der forekommer reaktioner på applikationsstedet, som varer mere end nogle få dage, eller som er vedvarende, hvis deres sværhedsgrad øges, eller hvis hudreaktionerne breder sig ud over applikationsstedet, bør der foretages en vurdering af fordele og ulemper for den enkelte patient.

Hvis depotplastret forårsager hududslæt eller irritation, bør direkte sollys på området undgås, indtil huden heler, da udsættelse for sollys kan medføre ændringer i hudfarven.

Hvis der observeres en generaliseret hudreaktion (f.eks. allergisk udslæt, herunder erythem, maculopapulært udslæt eller pruritus) i forbindelse med anvendelsen af Rotigotine "Medical Valley", skal behandlingen seponeres.

Perifere ødemer

Der er blevet observeret perifere ødemer i kliniske studier med patienter med RLS.

Augmentation

Augmentation kan forekomme. Augmentation vil sige, at symptomerne optræder tidligere om aftenen (eller tilmed om eftermiddagen), og at symptomerne forværres og spredes til at involverer andre kropsdele. I langvarige kliniske studier med rotigotin blev størstedelen af augmentationsepisoder set i løbet af det første og andet behandlingsår. Det bør undgås at anvende doser, som er højere end den godkendte dosis for RLS, da dette kan medføre højere forekomst af augmentation (se pkt. 5.1).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Da rotigotin er en dopaminagonist, antages det, at dopaminantagonister som neuroleptika (f.eks. phenothiaziner, butyrophenoner, thioxantener) eller metoclopramid kan reducere behandlingseffekten af Rotigotine "Medical Valley", og samtidig brug bør undgås. På grund af mulige additive virkninger bør der udvises forsigtighed, når patienterne tager beroligende lægemidler eller andre CNS (centralnervesystem)‑deprimerende midler (f.eks. benzodiazepiner, antipsykotika, antidepressiva) eller indtager alkohol i kombination med rotigotin.

Samtidig administration af levodopa og carbidopa med rotigotin havde ingen effekt på rotigotins farmakokinetik, og rotigotin havde ingen effekt på levodopas og carbidopas farmakokinetik.

Samtidig administration af domperidon og rotigotin havde ingen effekt på rotigotins farmakokinetik.

Samtidig administration af omeprazol (CYP2C19‑hæmmer) i doser på 40 mg/dag, havde ingen effekt på rotigotins farmakokinetik eller metabolisme hos raske frivillige.

Samtidig administration af rotigotin (3 mg/24 t) havde ingen effekt på farmakodynamikken og farmakokinetikken af orale kontraceptiva (0,03 mg ethinyløstradiol, 0,15 mg levonorgestrel).

Interaktioner med andre former for hormonel kontraception er ikke undersøgt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kontraception hos kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception for at forebygge graviditet under behandlingen med rotigotin.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af rotigotin til gravide kvinder. Dyrestudier viser ingen teratogene virkninger hos rotter og kaniner, men embryotoksicitet er observeret hos rotter og mus ved maternotoksiske doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Rotigotin bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Da rotigotin nedsætter prolaktinsekretionen hos mennesker, forventes det, at mælkedannelsen hæmmes. Studier med rotter har vist, at rotigotin og/eller dets metabolit(ter) udskilles i mælk. Da der ikke findes data for mennesker, bør amning ophøre.

Fertilitet

For information vedrørende fertilitetsstudier, se pkt. 5.3.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning

Rotigotin kan i væsentlig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienter i behandling med rotigotin, som kommer ud for episoder med døsighed og/eller pludselig søvn, skal informeres om, at de skal undlade at føre motorkøretøj eller foretage aktiviteter (f.eks. betjene maskiner), hvor forringet opmærksomhed kan medføre en risiko for alvorlige skader eller død hos dem selv eller andre, indtil sådanne tilbagevendende episoder eller døsighed er ophørt (se også pkt. 4.4 og 4.5).

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Baseret på analysen af de samlede placebokontrollerede kliniske studier, som i alt omfatter 748 patienter behandlet med rotigotin depotplaster og 214 placebobehandlede patienter, rapporterede 65,5 % af patienterne behandlet med rotigotin depotplaster og 33,2 % af de placebobehandlede patienter mindst én bivirkning.

I begyndelsen af behandlingen kan dopaminerge bivirkninger som kvalme og opkastning forekomme. Disse er som regel lette eller moderate i intensitet og forbigående, selvom behandlingen fortsætter.

Bivirkninger rapporteret hos mere end 10 % af patienterne behandlet med rotigotin depotplaster er kvalme, reaktioner på applikationsstedet, asteniske symptomer og hovedpine.

I studier, hvor applikationsstedet blev vekslet som beskrevet i instruktionerne i produktresumeét og indlægssedlen, fik 34,2 % af de 748 patienter, som brugte rotigotin depotplaster, reaktioner på applikationsstedet. Størstedelen af reaktionerne på applikationsstedet var lette eller moderate i intensitet, begrænset til applikationsområderne og førte hos til seponering af rotigotin depotplaster hos 7,2 % af patienterne.

Seponeringsfrekvens

Seponeringsfrekvensen blev undersøgt i 3 kliniske studier af op til 3 års varighed. Procentdelen af patienter, som seponerede behandlingen, var 25 – 38 % det første år, 10 % det andet år og 11 % det tredje år. Der bør udføres periodisk vurdering af virkningen sammen med evaluering af sikkerheden, herunder augmentation.

Bivirkningstabel

Følgende tabel omfatter bivirkninger fra ovennævnte samlede studier med patienter med *restless legs*‑syndrom og fra erfaring efter markedsføring. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opført under overskrifter iht. hyppighed (antal patienter, som forventes at få reaktionen) ved brug af følgende kategorier: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **System­organklasse i henhold til MedDRA** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Immun­systemet** |  | Overfølsomhed, hvilket kan omfatte angioødem og ødem i tunge og læbe |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Søvnanfald/ pludselig søvn, forstyrret seksuel adfærda (inkl. hyperseksualitet, øget libido), søvnløshed, søvnforstyrrelser, unormale drømme, impulskontrol­forstyrrelsera,d (inkl. ludomani, stereotypi/ tvangshandlinger, uhæmmet madindtagelse/ spiseforstyrrelseb,overdrevent indkøbsmønsterc) | Obsessiv-kompulsiv tilstand, agitationd | Aggressiv opførsel/ aggressionb, desoriente­ringd | Dopamin-dysregulerings­syndromc, sanse­forstyrrelsere (inkl. hallucinationer, visuelle hallucinationer, auditive hallucinationer, illusioner), mareridte, paranoiae, forvirringe, psykotisk lidelsee, vrangfore­stillingere, deliriume |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Døsighed |  |  | Svimmelhede, bevidstheds­forstyrrelser NECe (inkl. synkope, vasovagal synkope, tab af bevidsthed), dyskinesie, postural svimmelhede, letargie, krampee |
| **Øjne** |  |  |  |  | Sløret syne, nedsat syne, fotopsie |
| **Øre og labyrint** |  |  |  |  | Vertigoe |
| **Hjerte** |  |  |  |  | Palpitationere, atriefibrillatione, supra­ventrikulær takykardie |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Hypertension | Ortostatisk hypotension |  | Hypotensione |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  |  |  | Hikkee |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme | Opkastning, dyspepsi |  |  | Forstoppelsee, mundtørhede, abdominal­smertere, diarréc |
| **Hud og subkutane væv** |  | Pruritus |  |  | Erytheme, hyperhidrosee, generaliseret prurituse, hudirritatione, kontakt­dermatitise, generaliseret udslæte |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  |  |  | Erektil dysfunktione |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra­tionsstedet** | Reaktioner på administra­tionssstedeta (inkl. erythem, pruritus, irritation, udslæt, dermatitis, vesikler, smerte, eksem, inflammation, hævelse, misfarvning, papler, eksfoliation, urticaria, overfølsomhed), asteniske symptomera (inkl. træthed, asteni, utilpashed) | Irritabilitet, perifere ødemer |  |  |  |
| **Undersøgelser** |  |  |  |  | Vægttabe, forhøjede leverenzymere (inkl. ASAT, ALAT, GGT), vægtøgninge, øget pulse, forhøjet CKd,e |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings­komplikationer** |  |  |  |  | Falde |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  |  |  | Rhabdo­myolysec |

a Overordnet begreb (*high level term*)

b Observeret i åbne studier

c Observeret efter markedsføring

d Observeret i data pool af dobbeltblinde, placebokontrollerede studier i 2011

e Observeret i studier med patienter med Parkinsons sygdom

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Pludseligt indsættende søvn og døsighed*

Rotigotin er forbundet med døsighed, herunder udpræget døsighed om dagen og pludselige søvnepisoder. I isolerede tilfælde er "pludseligt indsættende søvn" opstået under kørsel og har resulteret i trafikuheld (se også pkt. 4.4 og 4.7).

*Impulskontrolforstyrrelser*

Ludomani, øget libido, hyperseksualitet, tvangshandlinger forbundet med forbrug eller indkøb, uhæmmet madindtagelse og tvangshandlinger forbundet med madindtagelse kan forekomme hos patienter, der behandles med dopaminagonister, herunder rotigotin (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

De mest sandsynlige bivirkninger er relateret til dopaminagonistens farmakodynamiske profil, herunder kvalme, opkastning, hypotension, ufrivillige bevægelser, hallucinationer, forvirring, kramper og andre tegn på central dopaminerg stimulering.

Behandling

Der er ingen kendt antidot mod overdosis af dopaminagonister. Ved mistanke om overdosering bør fjernelse af plastret/plastrene overvejes, idet optagelsen af det aktive stof stopper efter fjernelse af plastret/plastrene, hvorefter plasmakoncentrationen af rotigotin hurtigt falder. Patienten bør monitoreres nøje, herunder puls, hjerterytme og blodtryk.

Behandling af overdosis kan kræve generelle understøttende tiltag for at opretholde de vitale tegn. Dialyse kan ikke forventes at have nogen gavnlig virkning, idet rotigotin ikke fjernes ved dialyse.

Hvis det er nødvendigt at seponere rotigotin, bør dette ske gradvist for at undgå malignt neuroleptikasyndrom.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-parkinson midler, dopamin‑agonister; ATC‑kode: N04BC09.

Rotigotin er en non‑ergolin dopaminagonist til behandling af tegn og symptomer på Parkinsons sygdom og *restless legs*‑syndrom.

Virkningsmekanisme

Det menes, at rotigotins positive effekt på Parkinsons sygdom opnås ved aktivering af D3‑, D2‑ og D1‑receptorerne i nucleus caudatus og putamen i hjernen.

Rotigotins præcise virkningsmekanisme ved behandling af *restless legs*‑syndrom er ikke kendt. Det menes, at rotigotins virkning primært udøves via dopaminreceptorer.

Farmakodynamisk virkning

Med hensyn til den funktionelle aktivitet af de forskellige undergrupper af receptorer og deres lokalisering i hjernen er rotigotin en D2‑ og D3‑receptoragonist, som også aktiverer D1‑, D4‑ og D5‑receptorer. Hvad angår non‑dopaminerge receptorer udviste rotigotin antagonistisk effekt på alfa2B‑receptorer og agonistisk effekt på 5HT1A‑receptorer, men ingen effekt på 5HT2B‑receptoren.

Klinisk virkning

Rotigotins virkning blev vurderet i 5 placebokontrollerede studier med mere end 1.400 patienter med idiopatisk *restless legs*‑syndrom (RLS). Virkningen blev demonstreret i kontrollerede studier med patienter behandlet i op til 29 uger. Effekten blev opretholdt i en periode på 6 måneder.

Ændringen fra *baseline* af International RLS Rating Scale (IRLS) og CGI-item 1 (sværhedsgrad af sygdom) var primære virkningsparametre. For begge primære endepunkter er der blevet observeret statistiske signifikante forskelle ved doser på 1 mg/24 t, 2 mg/24 t og 3 mg/24 t sammenlignet med placebo. Efter 6 måneders vedligeholdelsesbehandling af patienter med moderat til svær RLS var *baseline* IRLS‑scoren forbedret fra 30,7 til 20,7 for placebo og fra 30,2 til 13,8 for rotigotin. Den justerede gennemsnitsforskel var ‑6,5 point (CI95 % ‑8,7; ‑4,4, p < 0,0001). CGI-I responsrate (stor forbedring, meget stor forbedring) var 43,0 % og 67,5 % for henholdsvis placebo og rotigotin (forskel 24,5 % CI95 %: 14,2 %; 34,8 %, p < 0,0001).

I et placebokontrolleret studie med en varighed på 7 uger, blev polysomnografiske parametre undersøgt. Rotigotin reducerede antallet af periodiske benbevægelser (*periodic limb movement index*, PLMI) signifikant fra 50,9 til 7,7 *versus* 37,4 til 32,7 for placebo (p < 0,0001).

*Augmentation*

I to dobbeltblinde, placebokontrollerede studier af 6 måneders varighed blev klinisk relevant augmentation observeret hos 1,5 % af patienterne, som blev behandlet med rotigotin, sammenlignet med hos 0,5 % af patienterne, som fik placebo. I to åbne opfølgningsstudier i de efterfølgende 12 måneder var hyppigheden af klinisk relevant augmentation 2,9 %. Ingen af disse patienter seponerede behandlingen på grund af augmentation. I et 5‑årigt åbent behandlingsstudie forekom augmentation hos 11,9 % af de patienter, som blev behandlet med de godkendte doser for RLS (1 – 3 mg/24 t), og blev anset som klinisk signifikant hos 5,1 %. I dette studie optrådte størstedelen af augmentationsepisoderne i løbet af det første og andet behandlingsår. I dette studie blev der ydermere givet en højere dosis på 4 mg/24 t, som ikke er godkendt til RLS, hvilket medførte højere forekomst af augmentation.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter applikation frigives rotigotin kontinuerligt fra depotplastret og absorberes gennem huden. *Steady‑state*-koncentrationer opnås efter en til to dages brug af plastret og opretholdes på et stabilt niveau ved applikation én gang dagligt, hvor plastret bæres i 24 timer. Rotigotins plasmakoncentrationer øges dosisproportionalt over et dosisinterval fra 1 mg/24 t til 24 mg/24 t.

Ca. 45 % af det aktive stof i plastret frigives til huden på 24 timer. Den absolutte biotilgængelighed efter transdermal applikation er ca. 37 %.

Skiftende applikationssteder kan give forskelle fra dag til dag i plasmaniveauet. Forskellene i rotigotins biotilgængelighed lå i intervallet fra 2 % (overarm *versus* side) til 46 % (skulder *versus* lår). Der er imidlertid ingen indikation for relevant påvirkning af det kliniske resultat.

Fordeling

Rotigotins *in vitro*‑binding til plasmaproteiner er ca. 92 %. Det tilsyneladende distributionsvolumen hos mennesker er ca. 84 l/kg.

Biotransformation

Rotigotin metaboliseres i høj grad. Rotigotin metaboliseres både ved N‑dealkylering og ved direkte og sekundær konjugation. *In vitro*‑resultater viser, at forskellige CYP‑isoformer er i stand til at katalysere rotigotins N‑dealkylering. Hovedmetabolitterne er sulfater og glucuronidkonjugater af moderstoffet samt N‑desalkyl‑metabolitter, som er biologisk inaktive.

Informationen om metabolitter er ufuldstændig.

Elimination

Ca. 71 % af rotigotin‑dosen udskilles med urinen, og en mindre del på omkring 23 % udskilles i fæces.

Rotigotins clearance efter transdermal administration er ca. 10 l/min., og den totale eliminationshalveringstid er 5 – 7 timer. Den farmakokinetiske profil viser en bifasisk elimination med en initial halveringstid på ca. 2 – 3 timer.

Da plastret administreres transdermalt, forventes mad og gastrointestinale sygdomme ikke at interferere.

Særlige patientgrupper

Da behandling med Rotigotine "Medical Valley" indledes med en lav dosis og gradvis titreres i overensstemmelse med klinisk tolerabilitet for at opnå optimal behandlingseffekt, er det ikke nødvendigt at foretage dosisjustering baseret på køn, vægt eller alder.

*Nedsat lever- og nyrefunktion*

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion eller let til svært nedsat nyrefunktion sås ingen relevante stigninger i rotigotins plasmaniveauer. Rotigotine "Medical Valley" er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Plasmaniveauerne af rotigotinkonjugater og dets desalkylmetabolitter øges med nedsat nyrefunktion. Det er imidlertid usandsynligt, at disse metabolitter påvirker den kliniske effekt.

*Pædiatrisk population*

Begrænsede farmakokinetiske data fra unge patienter med RLS (13 – 17 år, n = 24) efter behandling med gentagne doser på 0,5 til 3 mg/24 timer viste, at den systemiske eksponering for rotigotin var sammenlignelig med den, der blev observeret hos voksne. Data vedrørende sikkerhed og virkning er ikke tilstrækkelige til at fastlægge en sammenhæng mellem eksponering og respons (se også pædiatrisk information under pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I studier med gentagne doser og langtidstoksicitet blev de primære effekter forbundet med dopaminagonistrelateret farmakodynamisk effekt og den deraf følgende reducerede prolaktinsekretion.

Efter en enkelt dosis rotigotin var der en tydelig binding til væv, som indeholdt melanin (dvs. øjne), hos den pigmenterede rotte og abe, men den fortog sig langsomt i løbet af 14‑dages observationsperioden.

Der sås retinal degeneration ved hjælp af transmissionsmikroskopi ved en dosis svarende til 2,8 gange den maksimale anbefalede dosis for mennesker på mg/m2‑basis i et 3‑måneders studie med albinorotter. Effekten var tydeligst hos hunrotter. Der har ikke været foretaget flere studier for yderligere at vurdere den specifikke patologi. Der sås ingen retinal degeneration under den rutinemæssige, histopatologiske vurdering af øjnene i nogen af de toksikologiske studier hos nogen af de anvendte arter. Relevansen af disse fund for mennesker kendes ikke.

I et karcinogenicitetsstudie udviklede hanrotter Leydig celle‑tumorer og ‑hyperplasi. Maligne tumorer sås især i livmoderen hos hunner, som fik middel eller høj dosis. Disse ændringer er velkendte effekter af dopaminagonister hos rotter efter livslang behandling og vurderes som ikke relevante for mennesker.

Rotigotins påvirkning af reproduktionen er undersøgt hos rotter, kaniner og mus. Rotigotin var ikke teratogent hos nogen af de tre arter, men var embryotoksisk hos rotter og mus ved maternotoksiske doser. Rotigotin påvirkede ikke hanrotters fertilitet, men reducerede tydeligt fertiliteten hos hunrotter og ‑mus på grund af påvirkningen af prolaktinniveauet, som er særlig signifikant hos gnavere.

Rotigotin inducerede ikke genmutationer i Ames‑testen, men udviste mutagene effekter i *in vitro*‑muselymfomtesten med metabolisk aktivering og svagere effekt uden metabolisk aktivering. Denne mutagene effekt kan muligvis tilskrives rotigotins klastogene effekt. Denne effekt bekræftedes dog ikke *in vivo* i musemikronukleustesten eller i UDS (*Unscheduled DNA Synthesis*)‑testen med rotter. Da den mutagene effekt forløb mere eller mindre parallelt med en reduceret relativ total vækst af cellerne, kan den muligvis tilskrives stoffets cytotoksiske effekt. Derfor kendes relevansen af denne ene positive *in vitro‑*mutagenicitetstest ikke.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Bagsidelag

Pigmenteret polyethylen dampovertrukket aluminiumspolyester

Orange trykfarve

Matrixlag, indeholdende det aktive stof

Tocopherol

Paraffin

Povidon K90

Silikoneklæber

Aftagelig beskyttelsesfilm

Fluorosilikoneovertrukket polyesterfilm

Forsidelag

Fluorosilikoneovertrukket polyesterfilm

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

*"Peel off"*‑brev: Den ene side består af en copolymer af ethylen (inderlag), en aluminiumsfolie, LDPE‑film og papir; den anden side består af polyethylen (inderlag), aluminium, en copolymer af ethylen og papir.

Pakningsstørrelser

7, 14, 28, 30 og 84 (multipakning indeholdende 3 pakninger med 28)

depotplastre, individuelt forseglede i breve, i æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Efter brug indeholder plastret stadig aktivt stof. Efter at plastret er fjernet, bør det brugte plaster foldes på midten med den klæbende side indad, således at matrixlaget ikke er synligt, placeres i det originale brev og derefter bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer eller returneres til apoteket.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1 mg/24 timer: 71723

3 mg/24 timer: 71725

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

16. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-