

1. NOME DO MEDICAMENTO

Neupro 1 mg/24 h adesivo transdérmico
Neupro 3 mg/24 h adesivo transdérmico

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Neupro 1 mg/24 h adesivo transdérmico

Cada adesivo liberta 1 mg de rotigotina durante 24 horas. Cada adesivo de 5 cm² contém 2,25 mg de rotigotina.

Neupro 3 mg/24 h adesivo transdérmico

Cada adesivo liberta 3 mg de rotigotina durante 24 horas. Cada adesivo de 15 cm² contém 6,75 mg de rotigotina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Adesivo transdérmico.

Fino, do tipo matriz, de forma quadrada com cantos arredondados, consistindo em três camadas.

Neupro 1 mg/24 h adesivo transdérmico

O exterior da camada de suporte é de cor castanha dourada com a impressão de “Neupro 1 mg/24 h”.

Neupro 3 mg/24 h adesivo transdérmico

O exterior da camada de suporte é de cor castanha dourada com a impressão de “Neupro 3 mg/24 h”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Neupro destina-se ao tratamento sintomático da Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) idiopática moderada a grave em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As recomendações de dose são feitas em dose individual.

Deve iniciar uma dose diária única de 1 mg/24 h. Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode aumentar em incrementos semanais de 1 mg/24 h até à dose máxima de 3 mg/24 h. A necessidade de manutenção do tratamento deve ser reavaliada de 6 em 6 meses.

Neupro é aplicado uma vez ao dia, devendo ser aplicado aproximadamente à mesma hora todos os dias. O adesivo transdérmico permanece na pele durante 24 horas e deverá ser substituído por um novo num local de aplicação diferente.

No caso do doente se esquecer de aplicar o adesivo transdérmico na hora habitual do dia ou se o adesivo se descolar, deve aplicar um novo adesivo transdérmico durante o resto do dia.

Interrupção do tratamento

Neupro deve ser interrompido gradualmente. A dose diária deve ser reduzida em quantidades de 1 mg/24 h com uma redução da dose preferencialmente dia sim, dia não, até à suspensão completa de Neupro (ver secção 4.4). Na sequência deste procedimento, não tem sido observado efeito de ressalto (agravamento dos sintomas face à intensidade inicial, após descontinuação do tratamento).

Populações especiais

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Aconselha-se cuidado no tratamento de doentes com compromisso hepático grave, que pode resultar numa depuração mais baixa da rotigotina. A rotigotina não foi investigada neste grupo de doentes. Pode ser necessária uma redução da dose no caso de agravamento do compromisso hepático.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a grave, incluindo aqueles que requerem diálise. Também pode ocorrer uma acumulação inesperada dos níveis de rotigotina com o agravamento agudo da função renal (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia da rotigotina em crianças e adolescentes não foram ainda estabelecidas. A informação atualmente disponível encontra-se descrita na secção 5.2, contudo, não pode ser recomendada nenhuma posologia.

Modo de administração

O Neupro destina-se a aplicação transdérmica.

O adesivo transdérmico deve ser aplicado em pele limpa, seca, intacta e saudável na zona do abdómen, coxa, anca, flanco, ombro ou braço. Deve evitar a reaplicação no mesmo local num prazo de 14 dias. Neupro não deve ser colocado em pele vermelha, irritada ou lesada (ver secção 4.4).

Utilização e manuseamento

Cada adesivo transdérmico encontra-se embalado numa saqueta e deve ser aplicado diretamente após a abertura da saqueta. Metade do revestimento descartável deve ser removido e a parte adesiva deve ser aplicada e pressionada com firmeza na pele. De seguida, o adesivo é dobrado para trás e a segunda parte do revestimento descartável é removida. Não deve tocar no lado aderente do adesivo. O adesivo deve ser pressionado com firmeza com a palma da mão durante cerca de 30 segundos, de modo a colar bem.

O adesivo não deve ser cortado em bocados.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Imagiologia por ressonância magnética ou cardioversão (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Imagiologia por ressonância magnética e cardioversão

A camada de suporte de Neupro contém alumínio. Neupro deve ser removido no caso de o doente ter de ser submetido a imagiologia por ressonância magnética (IRM) ou cardioversão de modo a evitar queimaduras cutâneas.

Hipotensão ortostática

Sabe-se que os agonistas da dopamina comprometem a regulação sistémica da pressão arterial, resultando em hipotensão postural/ortostática. Estes acontecimentos também têm sido observados durante o tratamento com rotigotina mas a incidência foi similar à observada em doentes tratados com placebo.

Recomenda-se a monitorização da pressão arterial, especialmente no início do tratamento, devido ao risco generalizado de hipotensão ortostática associada à terapêutica dopaminérgica.

Síncope

Tem sido observada síncope em ensaios clínicos com rotigotina mas numa taxa que foi similar à observada em doentes tratados com placebo. Em resultado da exclusão de doentes com doenças cardiovasculares com significado clínico, os doentes com doenças cardiovasculares devem ser questionados sobre os sintomas de síncope e pré-síncope.

Ataque súbito de sono e sonolência

A rotigotina tem sido associada a sonolência e a episódios de ataque súbito de sono. Foi observado ataque súbito de sono durante as atividades diárias, nalguns casos sem a consciência de quaisquer sinais de aviso. Os médicos devem reavaliar os doentes continuamente quanto a sonolência, visto os doentes poderem não a reconhecer até serem questionados diretamente. Devem ser cuidadosamente considerados a redução da dose ou o fim da terapêutica.

Perturbações do controlo dos impulsos e outras perturbações relacionadas

Os doentes devem ser vigiados com regularidade quanto ao desenvolvimento de perturbações do controlo dos impulsos e perturbações relacionadas, incluindo a síndrome de desregulação dopaminérgica. Os doentes e os seus cuidadores devem ser avisados que, em doentes tratados com agonistas da dopamina, incluindo a rotigotina, poderão ocorrer sintomas comportamentais de perturbações do controlo dos impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da líbido, hipersexualidade, gastos ou compras compulsivos, abuso da comida e comer compulsivamente. Em alguns doentes foi observada síndrome de desregulação dopaminérgica durante o tratamento com rotigotina. Se estes sintomas se desenvolverem, deverá ser ponderada a redução da dose ou a descontinuação gradual.

Síndrome neuroléptica maligna

Foram observados sintomas sugestivos de síndrome neuroléptica maligna com a suspensão abrupta da terapêutica dopaminérgica. Desta forma, é recomendado reduzir gradualmente o tratamento (ver secção 4.2).

Síndrome de abstinência de agonistas dopaminérgicos

Foram observados sintomas sugestivos de síndrome de abstinência de agonistas dopaminérgicos (por exemplo, dor, fadiga, depressão, transpiração e ansiedade) com a suspensão abrupta da terapêutica dopaminérgica, pelo que é recomendado reduzir gradualmente o tratamento (ver secção 4.2).

Pensamentos e comportamentos anormais

Foram observados pensamentos e comportamentos anormais e podem consistir numa variedade de manifestações incluindo ideação paranoide, ilusões, alucinações, confusão, comportamento tipo psicótico, desorientação, comportamento agressivo, agitação e delírio.

Complicações fibróticas

Foram observados casos de fibrose retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, espessamento pleural, pericardite e valvulopatia cardíaca em alguns doentes tratados com agentes dopaminérgicos derivados de ergotamina. Embora estas complicações possam desaparecer quando o fármaco é suspenso, a recuperação completa nem sempre ocorre.

Apesar de se julgar que estas reações adversas estejam relacionadas com a estrutura de ergolina destes compostos, desconhece-se se outros agonistas da dopamina não derivados de ergotamina as podem provocar.

Neurolépticos

Os neurolépticos utilizados como antieméticos não devem ser administrados a doentes que estejam a tomar agonistas de dopamina (ver também a secção 4.5).

Monitorização oftalmológica

É recomendada a monitorização oftalmológica em intervalos regulares ou se ocorrerem anomalias da visão.

Aplicação de calor

O calor externo (luz solar excessiva, almofadas de aquecimento e outras fontes de calor tais como sauna ou banho quente) não deve ser aplicado à zona do adesivo.

Reações no local de aplicação

Podem ocorrer reações cutâneas no local de aplicação, que são habitualmente de intensidade ligeira ou moderada. Recomenda-se que o local de aplicação seja alterado diariamente (p. ex. do lado direito para o lado esquerdo e da parte superior do corpo para a parte inferior do corpo). Não se deve utilizar o mesmo local no espaço de 14 dias. No caso de ocorrerem reações no local de aplicação que durem mais do que alguns dias ou que sejam persistentes, se houver um aumento na gravidade ou se a reação cutânea alastrar para fora do local de aplicação, deve ser realizada uma avaliação da relação risco/benefício para cada doente.

No caso de existir uma erupção ou irritação cutânea devido ao adesivo transdérmico, deve evitar-se a luz solar direta sobre a zona até que a pele se restabeleça, uma vez que a exposição pode provocar alterações na cor da pele.

No caso de se observar uma reação cutânea generalizada (p. ex. erupção alérgica, incluindo erupção eritematosa, macular, papular ou prurido) associada à utilização de Neupro, este deve ser suspenso.

Edema periférico

Foi observado edema periférico em ensaios clínicos realizados em doentes com Síndrome das Pernas Inquietas (SPI).

Exacerbação

Pode ocorrer exacerbação. A exacerbação refere-se a um desencadear precoce dos sintomas à noite (ou até mesmo à tarde), a um incremento da gravidade dos sintomas e a uma propagação dos sintomas envolvendo outras partes do corpo. Nos ensaios clínicos de longa duração com a rotigotina, a maioria dos episódios de exacerbação foram observados no primeiro e segundo ano de tratamento. Devem

evitar-se doses superiores às aprovadas para a SPI, uma vez que podem conduzir a taxas de exacerbação superiores (ver secção 5.1).

Sensibilidade aos sulfitos

Neupro contém metabissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações de foro alérgico incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos com risco de vida, ou menos graves, em certas pessoas suscetíveis.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Como a rotigotina é um agonista da dopamina, presume-se que os antagonistas da dopamina, tais como os neurolépticos (p. ex. fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos) ou a metoclopramida, possam diminuir a eficácia de Neupro e a coadministração deve ser evitada. Devido a possíveis efeitos aditivos, recomenda-se precaução quando os doentes estiverem a tomar medicamentos sedativos ou outros depressores do SNC (sistema nervoso central) (p. ex. benzodiazepinas, antipsicóticos, antidepressivos) ou álcool em combinação com a rotigotina.

A coadministração de levodopa e carbidopa com rotigotina não teve qualquer efeito na farmacocinética da rotigotina e a rotigotina não teve qualquer efeito na farmacocinética de levodopa e carbidopa.

A coadministração de domperidona com rotigotina não teve efeito na farmacocinética da rotigotina.

A coadministração de omeprazol (inibidor do CYP2C19), em doses de 40 mg/dia, não teve efeito na farmacocinética e metabolismo da rotigotina, em voluntários saudáveis.

A coadministração de rotigotina (3 mg/24 h) não afetou a farmacodinâmica nem a farmacocinética dos contraceptivos orais (0,03 mg etinilestradiol, 0,15 mg levonorgestrel). Não foram investigadas outras formas de contraceção hormonal.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil, contraceção em mulheres

As mulheres em idade fértil devem utilizar contraceção eficaz para evitar a gravidez durante o tratamento com rotigotina.

Gravidez

Não há dados adequados resultantes da utilização de rotigotina em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos teratogénicos em ratos e coelhos, mas foi observada embriotoxicidade em ratos e ratinhos com doses maternotóxicas (ver secção 5.3). Desconhece-se qual o risco potencial para o ser humano. Rotigotina não deve ser utilizada durante a gravidez.

Amamentação

Como a rotigotina diminui a secreção de prolactina no ser humano, prevê-se que ocorra a inibição do aleitamento. Estudos em ratos demonstraram que a rotigotina e/ou o(s) seu(s) metabolito(s) são excretados no leite materno. Na ausência de dados em seres humanos, a amamentação deverá ser interrompida.

Fertilidade

Para obter informação sobre os estudos de fertilidade por favor consulte a secção 5.3.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A rotigotina pode ter efeitos consideráveis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes que estejam a ser tratados com rotigotina e apresentem sonolência e/ou episódios de sono repentino devem ser informados para não conduzirem ou participarem em atividades em que a vigilância diminuída os possa colocar a eles próprios ou aos outros em risco de ferimentos graves ou morte (p. ex. utilizar máquinas) até que esses episódios recorrentes e a sonolência tenham desaparecido (ver também secções 4.4 e 4.5).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Com base na análise de ensaios clínicos conjuntos, controlados com placebo e compreendendo um total de 748 doentes tratados com Neupro e 214 doentes tratados com placebo, 65,5% dos doentes com Neupro e 33,2% dos doentes com placebo relataram pelo menos uma reação adversa.

No início da terapêutica podem ocorrer reações adversas dopaminérgicas, tais como náuseas e vômitos. Estas são geralmente de intensidade ligeira ou moderada e transitórias mesmo se a terapêutica for continuada.

As reações adversas medicamentosas (RAMs) observadas em mais de 10% dos doentes tratados com Neupro são náuseas, reações nos locais de aplicação, condições de astenia e cefaleias.

Nos ensaios em que os locais de aplicação foram alternados tal como é considerado nas instruções fornecidas no RCM e no folheto informativo, 34,2% dos 748 doentes a utilizarem Neupro tiveram reações no local de aplicação. A maioria das reações no local de aplicação foi de intensidade ligeira a moderada, limitada às zonas de aplicação, e resultou na interrupção do tratamento com Neupro em 7,2% dos doentes.

Taxa de descontinuação

A taxa de descontinuação de tratamento foi estudada em 3 ensaios clínicos com duração até 3 anos. A percentagem de indivíduos que suspenderam o tratamento foi de 25-38% durante o primeiro ano, 10% no segundo ano e 11% no terceiro ano. Deverá ser efetuada uma avaliação periódica da eficácia bem como uma avaliação de segurança, incluindo exacerbação.

Tabela com lista de reações adversas

A tabela seguinte cobre as reações adversas medicamentosas do conjunto de estudos acima mencionados em doentes com Síndrome das Pernas Inquietas e de experiência pós-comercialização. Em cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas estão listadas por categorias de frequência (número expectável de doentes que apresentem a reação), utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria da frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade, a qual pode incluir angiedema, edema da língua e edema labial			
Perturbações do foro psiquiátrico		Ataques de sono/ataque súbito de sono, perturbação de desejo sexual ^a (incluindo hipersexualidade, líbido aumentada), insónia, perturbação do sono, sonhos anormais, perturbações do controlo dos impulsos ^{a,d} (incluindo jogo patológico, estereotipia/fascinação por movimentos repetitivos e mecânicos, abuso da comida/perturbação alimentar ^b , compras compulsivas ^c)	Perturbação obsessivo-compulsiva, agitação ^d	Comportamento agressivo/agressividade ^b , desorientação ^d	Síndrome de desregulamento da dopamina ^c , perturbações da perceção ^e (incluindo alucinações, alucinações visuais, alucinações auditivas, ilusão), pesadelos ^e , paranoia ^e , estado confusional ^e , perturbação psicótica ^e , delírio ^e , delirium ^e
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Sonolência			Tonturas ^e , perturbações da consciência NC ^e (incluindo síncope, síncope vasovagal, perda de consciência), discinesia ^e , tonturas posturais ^e , letargia ^e , convulsão ^e

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Afeções oculares					Visão turva ^e , insuficiência visual ^e , fotopsia ^e
Afeções do ouvido e do labirinto					Vertigens ^e
Cardiopatias					Palpitações ^e , fibrilhação auricular ^e , taquicardia supra ventricular ^e
Vasculopatias		Hipertensão	Hipotensão ortostática		Hipotensão ^e
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino					Soluços ^e
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos, dispepsia			Obstipação ^e , boca seca ^e , dor abdominal, diarreia ^e
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido			Eritema ^e , hiperhidrose ^e , prurido generalizado ^e , irritação cutânea ^e , dermatite de contacto ^e , rash generalizado ^e
Doenças dos órgãos genitais e da mama					Disfunção erétil ^e
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de aplicação e instilação ^a (incluindo eritema, prurido, irritação, erupção cutânea, dermatite, vesículas, dor, eczema, inflamação,	Irritabilidade, edema periférico			

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
	inchaço, descoloração, pápulas, esfoliação, urticária, hipersensibilidade), condições de astenia ^a (incluindo fadiga, astenia e mal-estar geral)				
Exames complementares de diagnóstico					Peso reduzido ^e , enzimas hepáticas aumentadas ^e (incluindo AST, ALT, Gama-GT), peso aumentado ^e , frequência cardíaca aumentada ^e , CPK aumentada ^{d,e}
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações					Queda ^e
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					Rabdomiólise ^c

^a Termo de nível alto (HLT)

^b Observado em estudos abertos

^c Observado no período pós-comercialização

^d Observado em 2011 em estudos controlados por placebo e com dupla-ocultação

^e Observado em estudos realizados em doentes com doença de Parkinson

Descrição de reações adversas selecionadas

Ataque súbito de sono e sonolência

A rotigotina tem sido associada a sonolência, incluindo sonolência diurna excessiva e episódios de ataque súbito de sono. Em casos isolados o ataque súbito de sono ocorreu durante a condução e resultou em acidentes de automóvel (ver também as secções 4.4 e 4.7).

Perturbações do controlo dos impulsos

Em doentes tratados com agonistas da dopamina, incluindo a rotigotina, poderá ocorrer jogo patológico, aumento da libido, hiperssexualidade, gastos ou compras compulsivos, abuso da comida e comer compulsivamente (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

As reações adversas mais prováveis são aquelas relacionadas com o perfil farmacodinâmico de um agonista da dopamina, incluindo náuseas, vômitos, hipotensão, movimentos involuntários, alucinações, confusão, convulsões e outros sinais de estimulação dopaminérgica central.

Tratamento

Não é conhecido um antídoto para a sobredosagem dos agonistas da dopamina. No caso de suspeita de sobredosagem, deve-se considerar a remoção do(s) adesivo(s) transdérmico(s), pois após remoção do(s) adesivo(s) a libertação de substância ativa é interrompida e os níveis plasmáticos de rotigotina diminuem rapidamente. O doente deve ser monitorizado atentamente, incluindo a frequência cardíaca, o ritmo cardíaco e a pressão arterial.

O tratamento da sobredosagem pode exigir medidas gerais de suporte para manutenção dos sinais vitais. Não é expectável que a diálise seja benéfica, uma vez que a rotigotina não é eliminada por diálise.

Se for necessário descontinuar a rotigotina, esta descontinuação deverá ser feita de forma gradual para prevenir a síndrome neuroléptica maligna.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.5.2 Dopaminomiméticos; código ATC: N04BC09.

A rotigotina é um agonista da dopamina do tipo não ergolínico para o tratamento de sinais e sintomas da doença de Parkinson e Síndrome das Pernas Inquietas.

Mecanismo de ação

Julga-se que a rotigotina desencadeia o seu efeito benéfico na doença de Parkinson através da ativação dos recetores D₃, D₂ e D₁ do putamen-núcleo caudado no cérebro.

O mecanismo de ação preciso da rotigotina na Síndrome das Pernas Inquietas é desconhecido. Pensa-se que a rotigotina pode exercer a sua atividade principalmente via recetores da dopamina.

Efeitos farmacodinâmicos

Relativamente à atividade funcional a nível dos vários subtipos de recetor e à sua distribuição a nível cerebral, a rotigotina é um agonista dos recetores D₂ e D₃, atuando também a nível dos recetores D₁, D₄, e D₅. Em recetores não-dopaminérgicos, a rotigotina apresentou antagonismo nos recetores alpha2B e agonismo nos recetores 5HT1A, mas nenhuma atividade nos recetores 5HT2B.

Eficácia clínica

A eficácia da rotigotina foi avaliada em 5 ensaios controlados com placebo com mais de 1400 doentes com Síndrome das Pernas Inquietas idiopática. A eficácia foi demonstrada em ensaios controlados com doentes tratados até 29 semanas. O efeito foi mantido ao longo de um período de 6 meses.

As alterações a partir da linha de base na escala internacional de avaliação da Síndrome das Pernas Inquietas (IRLS) e na CGI-item 1 (gravidade da doença) foram os parâmetros primários de avaliação da eficácia. Para os dois parâmetros de avaliação primários foram observadas diferenças estatisticamente significativas a doses de 1 mg/24 h, 2 mg/24 h e 3 mg/24 h comparativamente com o placebo. Após 6 meses de tratamento de manutenção em doentes com síndrome das pernas inquietas moderada a grave, os resultados da linha de base da IRLS melhoraram de 30,7 para 20,7 com o placebo e de 30,2 para 13,8 com a rotigotina. A diferença mediana ajustada foi de -6,5 pontos (IC_{95%} - 8,7; -4,4, p<0,0001). As taxas de respondedores CGI-I (melhorias significativas; melhorias muito significativas) foram de 43,0% e 67,5% com o placebo e com a rotigotina, respetivamente (diferença 24,5% IC_{95%}: 14,2%; 34,8%, p<0,0001).

Num ensaio de 7 semanas controlado com placebo, foram aferidos parâmetros polissonográficos. A rotigotina reduziu de forma significativa o índice de movimentos periódicos dos membros (PLMI) de 50,9 para 7,7 contra 37,4 para 32,7 com o placebo (p<0,0001).

Exacerbação

Em dois estudos de 6 meses, controlados por placebo e com dupla-ocultação, foi observada uma exacerbação clinicamente relevante em 1,5% dos doentes tratados com rotigotina *versus* 0,5 % dos doentes tratados com placebo. Em dois estudos de seguimento abertos, durante um período subsequente de 12 meses, a taxa da exacerbação clinicamente relevante foi de 2,9%. Nenhum destes doentes descontinuou a terapêutica devido à exacerbação. Num estudo aberto que decorreu durante 5 anos, a exacerbação ocorreu em 11,9% dos doentes tratados com doses aprovadas para a Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) (1-3 mg/24 h) e 5,1% dos casos foram considerados clinicamente significativos. Neste estudo, a maioria dos episódios de exacerbação ocorreu no primeiro e segundo anos de tratamento. Adicionalmente, neste estudo, foi também administrada uma dose mais elevada de 4 mg/24 h, que não se encontra aprovada para o tratamento da Síndrome das Pernas Inquietas (SPI), e com a qual ocorreram taxas de exacerbação mais elevadas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a aplicação, a rotigotina é continuamente libertada pelo adesivo transdérmico e absorvida através da pele. As concentrações de estado estacionário são alcançadas após um ou dois dias de aplicação do adesivo e são mantidas a um nível estável através da aplicação de uma vez ao dia, sendo o adesivo usado durante 24 horas. As concentrações plasmáticas da rotigotina aumentam proporcionalmente à dose num intervalo de doses de 1 mg/24 h a 24 mg/24 h.

Aproximadamente 45% da substância ativa no adesivo transdérmico é libertada na pele durante 24 horas. A biodisponibilidade absoluta após a aplicação transdérmica é de aproximadamente 37%.

Alternar o local de aplicação do adesivo pode resultar em diferenças diárias nos níveis plasmáticos. As diferenças na biodisponibilidade da rotigotina variam entre 2% (braço *versus* flanco) e 46% (ombro *versus* coxa). Contudo, não existe indicação de um impacto relevante no resultado clínico.

Distribuição

A ligação *in vitro* da rotigotina às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 92%. O volume de distribuição aparente no ser humano é de aproximadamente 84 l/kg.

Biotransformação

A rotigotina é metabolizada em grande extensão, tanto por N-desalquilação, como por conjugação direta e secundária. Resultados *in vitro* indicam que isoformas do CYP diferentes podem catalisar a N-desalquilação da rotigotina. Os metabolitos principais são os sulfatos e os conjugados de glucoronido da substância-mãe, assim como os metabolitos da N-desalquilação biologicamente inativos. A informação sobre metabolitos está incompleta.

Eliminação

Aproximadamente 71% da dose de rotigotina é excretada na urina e uma parte menor de cerca de 23% é excretada nas fezes.

A depuração da rotigotina após a administração transdérmica é de aproximadamente 10 l/min e a sua semivida de eliminação global é de 5 a 7 horas. O perfil farmacocinético apresenta uma eliminação bifásica com um tempo de semivida inicial de cerca de 2 a 3 horas.

Como o adesivo é administrado transdermicamente, não é esperado um efeito dos alimentos ou de perturbações gastrointestinais.

Grupos especiais de doentes

Como a terapêutica com Neupro é iniciada com uma dose baixa e é gradualmente titulada de acordo com a tolerância clínica para obter um efeito terapêutico ótimo, o ajuste da dose com base no sexo, peso ou idade não é necessário.

Compromisso renal e hepático

Em doentes com compromisso hepático moderado ou com compromisso renal ligeiro a grave não foram observados aumentos relevantes dos níveis plasmáticos da rotigotina. Neupro não foi investigado em doentes com compromisso hepático grave.

Os níveis plasmáticos dos conjugados da rotigotina e dos seus metabolitos desalquilados aumentam com uma função renal comprometida. Contudo, a contribuição destes metabolitos para os efeitos clínicos é pouco provável.

População pediátrica

A limitada informação farmacocinética obtida em pacientes adolescentes com SPI (13-17 anos, n=24) após o tratamento com doses múltiplas de 0,5 a 3mg/24 h demonstraram que a exposição sistémica à rotigotina foi semelhante à observada em adultos. A informação de segurança/eficácia é insuficiente para estabelecer uma relação entre exposição e resposta (ver também a informação pediátrica na secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de dose repetida e de longo prazo, os efeitos principais foram associados aos efeitos farmacodinâmicos relacionados com o agonismo da dopamina e com a diminuição consequente da secreção de prolactina.

Após uma dose única de rotigotina, a ligação aos tecidos com melanina (ou seja, olhos) foi evidente no rato pigmentado e no macaco, mas foi lentamente depurada ao longo do período de observação de 14 dias.

A degeneração da retina foi observada por microscopia de transmissão, com uma dose equivalente a 2,8 vezes a dose humana máxima recomendada numa base mg/m² num estudo de três meses em ratos albinos. Os efeitos foram mais pronunciados nos ratos fêmea. Não foram efetuados estudos adicionais para a avaliação suplementar da patologia específica. A degeneração da retina não foi observada durante a avaliação histopatológica de rotina dos olhos em qualquer dos estudos toxicológicos em qualquer das espécies utilizadas. É desconhecida a relevância destes resultados para o ser humano. Num estudo de carcinogenicidade, os ratos machos desenvolveram tumores e hiperplasia de células de Leydig. Foram notados tumores malignos predominantemente no útero das fêmeas com dose média e alta. Estas alterações são efeitos bem conhecidos dos agonistas da dopamina em ratos após uma terapêutica de longo prazo e foram avaliados como não sendo relevantes para o ser humano. Os efeitos da rotigotina na reprodução foram investigados em ratos, coelhos e ratinhos. A rotigotina não foi teratogénica em todas as três espécies, mas apresentou embriotoxicidade em ratos e ratinhos com doses maternotóxicas. A rotigotina não influenciou a fertilidade masculina em ratos, mas reduziu claramente a fertilidade feminina em ratos e em ratinhos, devido aos efeitos nos níveis da prolactina serem particularmente significativos em roedores.

A rotigotina não induziu mutações genéticas no teste de Ames, mas demonstrou efeitos no ensaio *in vitro* de linfoma no rato com ativação metabólica e efeitos mais fracos sem ativação metabólica. Este efeito mutagénico pode ser atribuído a um efeito clastogénico da rotigotina. Este efeito não foi confirmado *in vivo* no teste de micronúcleo no rato e no teste da síntese não programada de ADN no rato (UDS). Como ocorria mais ou menos em paralelo com uma diminuição do crescimento total relativo das células, pode estar relacionado com um efeito citotóxico do composto. Por isso, desconhece-se a relevância do teste positivo de mutagenicidade *in vitro*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Camada de suporte

Película de poliéster, siliconada, aluminizada, revestida a cor com uma camada pigmentada (dióxido de titânio (E171), pigmento amarelo 95, pigmento vermelho 166) e com impressão (pigmento vermelho 144, pigmento amarelo 95, pigmento preto 7).

Camada de matriz autoadesiva

Poli(dimetilsiloxano, trimetilsilil silicato)-copolimerizado,
Povidona K 90,
Metabissulfito de sódio (E223),
Palmitato de ascorbilo (E304) e
DL- α -tocoferol (E307).

Revestimento de proteção

Película transparente de poliéster revestida com fluoropolímero.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saqueta destacável em embalagem de plástico. Um lado é composto por um copolímero de etileno (camada mais interior), uma folha de alumínio, película de polietileno de baixa densidade e papel, o outro lado é composto por polietileno (camada mais interior), alumínio, copolímero de etileno e papel.

A embalagem contém 7, 14, 28, 30 ou 84 (embalagem múltipla com 3 embalagens de 28) adesivos transdérmicos, selados individualmente em saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Após a utilização, o adesivo transdérmico ainda contém substância ativa. Após a remoção, o adesivo utilizado deve ser dobrado ao meio, com o lado adesivo para dentro, de modo a que a camada de matriz não fique exposta, colocado na saqueta original e eliminado. Os adesivos utilizados ou não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos à farmácia.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neupro 1 mg/24 h adesivo transdérmico

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 adesivo transdérmico

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de fevereiro de 2006
Data da última renovação: 22 de janeiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Neupro 2 mg/24 h adesivo transdérmico

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada adesivo liberta 2 mg de rotigotina durante 24 horas. Cada adesivo de 10 cm² contém 4,5 mg de rotigotina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Adesivo transdérmico.

Fino, do tipo matriz, de forma quadrada com cantos arredondados, consistindo em três camadas. O exterior da camada de suporte é de cor castanha dourada com a impressão de “Neupro 2 mg/24 h.”

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Síndrome das Pernas Inquietas

Neupro destina-se ao tratamento sintomático da Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) idiopática moderada a grave em adultos.

Doença de Parkinson

Neupro destina-se ao tratamento de sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática em fase inicial como monoterapia (ou seja, sem levodopa) ou em combinação com levodopa durante o curso da doença, até às fases tardias quando o efeito da levodopa se dissipa ou se torna inconsistente e ocorrem flutuações do efeito terapêutico (flutuações de fim de dose ou “*on-off*”).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As recomendações de dose são feitas em dose individual.

Síndrome das Pernas Inquietas

Deve iniciar uma dose diária única de 1 mg/24 h. Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode aumentar em incrementos semanais de 1 mg/24 h até à dose máxima de 3 mg/24 h. A necessidade de manutenção do tratamento deve ser reavaliada de 6 em 6 meses.

Doença de Parkinson

Posologia em doentes com doença de Parkinson em fase inicial:

Deve iniciar uma dose diária única de 2 mg/24 h e depois aumentar em incrementos semanais de 2 mg/24 h para uma dose eficaz até à dose máxima de 8 mg/24 h.

4 mg/24 h pode ser uma dose eficaz em alguns doentes. Para a maioria dos doentes, a dose eficaz é alcançada em 3 ou 4 semanas com doses de 6 mg/24 h ou 8 mg/24 h, respetivamente.

A dose máxima é de 8 mg/24 h.

Posologia em doentes com doença de Parkinson em estado avançado com flutuações:

Deve iniciar uma dose diária única de 4 mg/24 h e depois aumentar em incrementos semanais de 2 mg/24 h para uma dose eficaz até à dose máxima de 16 mg/24 h.

4 mg/24 h ou 6 mg/24 h podem ser doses eficazes em alguns doentes. Para a maioria dos doentes, a dose eficaz é alcançada em 3 a 7 semanas com doses de 8 mg/24 h até à dose máxima de 16 mg/24 h.

Para doses superiores a 8 mg/24 h podem ser utilizados múltiplos adesivos transdérmicos para alcançar a dose final, como por ex., a dose de 10 mg/24 h pode ser alcançada mediante a combinação de um adesivo transdérmico de 6 mg/24 h com outro de 4 mg/24 h.

Neupro é aplicado uma vez ao dia, devendo ser aplicado aproximadamente à mesma hora todos os dias. O adesivo transdérmico permanece na pele durante 24 horas e deverá ser substituído por um novo num local de aplicação diferente.

No caso do doente se esquecer de aplicar o adesivo transdérmico na hora habitual do dia ou se o adesivo se descolar, deve aplicar um novo adesivo transdérmico durante o resto do dia.

Interrupção do tratamento

Síndrome das Pernas Inquietas

Neupro deve ser interrompido gradualmente. A dose diária deve ser reduzida em quantidades de 1 mg/24 h com uma redução da dose preferencialmente dia sim, dia não, até à suspensão completa de Neupro (ver secção 4.4). Na sequência deste procedimento, não tem sido observado efeito de ressalto (agravamento dos sintomas face à intensidade inicial, após descontinuação do tratamento).

Doença de Parkinson

Neupro deve ser interrompido gradualmente. A dose diária deve ser reduzida em quantidades de 2 mg/24 h com uma redução da dose preferencialmente dia sim, dia não, até à suspensão completa de Neupro (ver secção 4.4).

Populações especiais

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Aconselha-se cuidado no tratamento de doentes com compromisso hepático grave, que pode resultar numa depuração mais baixa da rotigotina. A rotigotina não foi investigada neste grupo de doentes. Pode ser necessária uma redução da dose no caso de agravamento do compromisso hepático.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a grave, incluindo aqueles que requerem diálise. Também pode ocorrer uma acumulação inesperada dos níveis de rotigotina com o agravamento agudo da função renal (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia da rotigotina em crianças e adolescentes não foram ainda estabelecidas. A informação atualmente disponível encontra-se descrita na secção 5.2, contudo, não pode ser recomendada nenhuma posologia.

A utilização de Neupro na população pediátrica com doença de Parkinson não é significativa.

Modo de administração

O Neupro destina-se a aplicação transdérmica.

O adesivo transdérmico deve ser aplicado em pele limpa, seca, íntacta e saudável na zona do abdómen, coxa, anca, flanco, ombro ou braço. Deve evitar a reaplicação no mesmo local num prazo de 14 dias. Neupro não deve ser colocado em pele vermelha, irritada ou lesada (ver secção 4.4).

Utilização e manuseamento

Cada adesivo transdérmico encontra-se embalado numa saqueta e deve ser aplicado diretamente após a abertura da saqueta. Metade do revestimento descartável deve ser removido e a parte adesiva deve ser aplicada e pressionada com firmeza na pele. De seguida, o adesivo é dobrado para trás e a segunda parte do revestimento descartável é removida. Não deve tocar no lado aderente do adesivo. O adesivo deve ser pressionado com firmeza com a palma da mão durante cerca de 30 segundos, de modo a colar bem.

O adesivo não deve ser cortado em bocados.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Imagiologia por ressonância magnética ou cardioversão (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Se um doente de Parkinson não for suficientemente controlado durante o tratamento com rotigotina, a mudança para outro agonista da dopamina pode trazer benefícios adicionais (ver secção 5.1).

Ambas as indicações:

Imagiologia por ressonância magnética e cardioversão

A camada de suporte de Neupro contém alumínio. Neupro deve ser removido no caso de o doente ter de ser submetido a imagiologia por ressonância magnética (IRM) ou cardioversão de modo a evitar queimaduras cutâneas.

Hipotensão ortostática

Sabe-se que os agonistas da dopamina comprometem a regulação sistémica da pressão arterial, resultando em hipotensão postural/ortostática. Estes acontecimentos também têm sido observados durante o tratamento com rotigotina mas a incidência foi similar à observada em doentes tratados com placebo.

Recomenda-se a monitorização da pressão arterial, especialmente no início do tratamento, devido ao risco generalizado de hipotensão ortostática associada à terapêutica dopaminérgica.

Síncope

Tem sido observada síncope em ensaios clínicos com rotigotina mas numa taxa que foi similar à observada em doentes tratados com placebo. Em resultado da exclusão de doentes com doenças cardiovasculares com significado clínico, os doentes com doenças cardiovasculares devem ser questionados sobre os sintomas de síncope e pré-síncope.

Ataque súbito de sono e sonolência

A rotigotina tem sido associada a sonolência e a episódios de ataque súbito de sono. Foi observado ataque súbito de sono durante as atividades diárias, nalguns casos sem a consciência de quaisquer sinais de aviso. Os médicos devem reavaliar os doentes continuamente quanto a sonolência, visto os doentes poderem não a reconhecer até serem questionados diretamente. Devem ser cuidadosamente considerados a redução da dose ou o fim da terapêutica.

Perturbações do controlo dos impulsos e outras perturbações relacionadas

Os doentes devem ser vigiados com regularidade quanto ao desenvolvimento de perturbações do controlo dos impulsos e perturbações relacionadas, incluindo a síndrome de desregulação dopaminérgica. Os doentes e os seus cuidadores devem ser avisados que, em doentes tratados com agonistas da dopamina, incluindo a rotigotina, poderão ocorrer sintomas comportamentais de perturbações do controlo dos impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, gastos ou compras compulsivos, abuso da comida e comer compulsivamente. Em alguns doentes foi observada síndrome de desregulação dopaminérgica durante o tratamento com rotigotina. Se estes sintomas se desenvolverem, deverá ser ponderada a redução da dose ou a descontinuação gradual.

Síndrome neuroléptica maligna

Foram observados sintomas sugestivos de síndrome neuroléptica maligna com a suspensão abrupta da terapêutica dopaminérgica. Desta forma, é recomendado reduzir gradualmente o tratamento (ver secção 4.2).

Síndrome de abstinência de agonistas dopaminérgicos

Foram observados sintomas sugestivos de síndrome de abstinência de agonistas dopaminérgicos (por exemplo, dor, fadiga, depressão, transpiração e ansiedade) com a suspensão abrupta da terapêutica dopaminérgica, pelo que é recomendado reduzir gradualmente o tratamento (ver secção 4.2).

Pensamentos e comportamentos anormais

Foram observados pensamentos e comportamentos anormais e podem consistir numa variedade de manifestações incluindo ideação paranoide, ilusões, alucinações, confusão, comportamento tipo psicótico, desorientação, comportamento agressivo, agitação e delírio.

Complicações fibróticas

Foram observados casos de fibrose retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, espessamento pleural, pericardite e valvulopatia cardíaca em alguns doentes tratados com agentes dopaminérgicos derivados de ergotamina. Embora estas complicações possam desaparecer quando o fármaco é suspenso, a recuperação completa nem sempre ocorre. Apesar de se julgar que estas reações adversas estejam relacionadas com a estrutura de ergolina destes compostos, desconhece-se se outros agonistas da dopamina não derivados de ergotamina as podem provocar.

Neurolépticos

Os neurolépticos utilizados como antieméticos não devem ser administrados a doentes que estejam a tomar agonistas de dopamina (ver também a secção 4.5).

Monitorização oftalmológica

É recomendada a monitorização oftalmológica em intervalos regulares ou se ocorrerem anomalias da visão.

Aplicação de calor

O calor externo (luz solar excessiva, almofadas de aquecimento e outras fontes de calor tais como sauna ou banho quente) não deve ser aplicado à zona do adesivo.

Reações no local de aplicação

Podem ocorrer reações cutâneas no local de aplicação, que são habitualmente de intensidade ligeira ou moderada. Recomenda-se que o local de aplicação seja alterado diariamente (p. ex. do lado direito para o lado esquerdo e da parte superior do corpo para a parte inferior do corpo). Não se deve utilizar o mesmo local no espaço de 14 dias. No caso de ocorrerem reações no local de aplicação que durem mais do que alguns dias ou que sejam persistentes, se houver um aumento na gravidade ou se a reação cutânea alastrar para fora do local de aplicação, deve ser realizada uma avaliação da relação risco/benefício para cada doente.

No caso de existir uma erupção ou irritação cutânea devido ao adesivo transdérmico, deve evitar-se a luz solar direta sobre a zona até que a pele se restabeleça, uma vez que a exposição pode provocar alterações na cor da pele.

No caso de se observar uma reação cutânea generalizada (p. ex. erupção alérgica, incluindo erupção eritematosa, macular, papular ou prurido) associada à utilização de Neupro, este deve ser suspenso.

Edema periférico

Em estudos clínicos em doentes com Parkinson a frequência específica de 6 meses para o edema periférico manteve-se a cerca de 4% durante todo o período de observação até 36 meses. Foi igualmente observado edema periférico em ensaios clínicos realizados em doentes com Síndrome das Pernas Inquietas (SPI).

Sensibilidade aos sulfitos

Neupro contém metabissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações de foro alérgico incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos com risco de vida, ou menos graves, em certas pessoas suscetíveis.

Observados em doentes com doença de Parkinson

Reações adversas dopaminérgicas

A incidência de algumas reações adversas dopaminérgicas, tais como alucinações, discinesia e edema periférico, é geralmente mais elevada quando o medicamento é administrado em combinação com levodopa, em doentes com Parkinson. Isto deve ser tido em consideração ao prescrever rotigotina.

Observados em doentes com Síndrome das Pernas Inquietas

Exacerbação

Pode ocorrer exacerbação. A exacerbação refere-se a um desencadear precoce dos sintomas à noite (ou até mesmo à tarde), a um incremento da gravidade dos sintomas e a uma propagação dos sintomas envolvendo outras partes do corpo. Nos ensaios clínicos de longa duração com a rotigotina, a maioria dos episódios de exacerbação foram observados no primeiro e segundo ano de tratamento. Devem evitar-se doses superiores às aprovadas para a SPI, uma vez que podem conduzir a taxas de exacerbação superiores (ver secção 5.1).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Como a rotigotina é um agonista da dopamina, presume-se que os antagonistas da dopamina, tais como os neurolépticos (p. ex. fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos) ou a metoclopramida, possam diminuir a eficácia de Neupro e a coadministração deve ser evitada. Devido a possíveis efeitos aditivos, recomenda-se precaução quando os doentes estiverem a tomar medicamentos sedativos ou outros depressores do SNC (sistema nervoso central) (p. ex. benzodiazepinas, antipsicóticos, antidepressivos) ou álcool em combinação com a rotigotina.

A coadministração de levodopa e carbidopa com rotigotina não teve qualquer efeito na farmacocinética da rotigotina e a rotigotina não teve qualquer efeito na farmacocinética de levodopa e carbidopa.

A coadministração de domperidona com rotigotina não teve efeito na farmacocinética da rotigotina.

A coadministração de omeprazol (inibidor do CYP2C19), em doses de 40 mg/dia, não teve efeito na farmacocinética e metabolismo da rotigotina, em voluntários saudáveis.

Neupro pode potenciar a reação adversa dopaminérgica da levodopa e pode causar e/ou exacerbar uma discinesia pré-existente, conforme descrito com outros agonistas da dopamina.

A coadministração de rotigotina (3 mg/24 h) não afetou a farmacodinâmica nem a farmacocinética dos contraceptivos orais (0,03 mg etinilestradiol, 0,15 mg levonorgestrel). Não foram investigadas outras formas de contraceção hormonal.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil, contraceção em mulheres

As mulheres em idade fértil devem utilizar contraceção eficaz para evitar a gravidez durante o tratamento com rotigotina.

Gravidez

Não há dados adequados resultantes da utilização de rotigotina em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos teratogénicos em ratos e coelhos, mas foi observada embriotoxicidade em ratos e ratinhos com doses maternotóxicas (ver secção 5.3). Desconhece-se qual o risco potencial para o ser humano. Rotigotina não deve ser utilizada durante a gravidez.

Amamentação

Como a rotigotina diminui a secreção de prolactina no ser humano, prevê-se que ocorra a inibição do aleitamento. Estudos em ratos demonstraram que a rotigotina e/ou o(s) seu(s) metabolito(s) são excretados no leite materno. Na ausência de dados em seres humanos, a amamentação deverá ser interrompida.

Fertilidade

Para obter informação sobre os estudos de fertilidade por favor consulte a secção 5.3.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A rotigotina pode ter efeitos consideráveis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes que estejam a ser tratados com rotigotina e apresentem sonolência e/ou episódios de sono repentino devem ser informados para não conduzirem ou participarem em atividades em que a vigilância diminuída os possa colocar a eles próprios ou aos outros em risco de ferimentos graves ou morte (p. ex. utilizar máquinas) até que esses episódios recorrentes e a sonolência tenham desaparecido (ver também secções 4.4 e 4.5).

4.8 Efeitos indesejáveis

Síndrome das Pernas Inquietas

Resumo do perfil de segurança

Com base na análise de ensaios clínicos conjuntos, controlados com placebo e compreendendo um total de 748 doentes tratados com Neupro e 214 doentes tratados com placebo, 65,5% dos doentes com Neupro e 33,2% dos doentes com placebo relataram pelo menos uma reação adversa.

No início da terapêutica podem ocorrer reações adversas dopaminérgicas, tais como náuseas e vômitos. Estas são geralmente de intensidade ligeira ou moderada e transitórias mesmo se a terapêutica for continuada.

As reações adversas medicamentosas (RAMs) observadas em mais de 10% dos doentes tratados com Neupro são náuseas, reações nos locais de aplicação, condições de astenia e cefaleias.

Nos ensaios em que os locais de aplicação foram alternados tal como é considerado nas instruções fornecidas no RCM e no folheto informativo, 34,2% dos 748 doentes a utilizarem Neupro tiveram reações no local de aplicação. A maioria das reações no local de aplicação foi de intensidade ligeira a moderada, limitada às zonas de aplicação, e resultou na interrupção do tratamento com Neupro em 7,2% dos doentes.

Taxa de descontinuação

A taxa de descontinuação de tratamento foi estudada em 3 ensaios clínicos com duração até 3 anos. A percentagem de indivíduos que suspenderam o tratamento foi de 25-38% durante o primeiro ano, 10% no segundo ano e 11% no terceiro ano. Deverá ser efetuada uma avaliação periódica da eficácia bem como uma avaliação de segurança, incluindo exacerbação.

Tabela com lista de reações adversas

A tabela seguinte cobre as reações adversas medicamentosas do conjunto de estudos acima mencionados em doentes com Síndrome das Pernas Inquietas e de experiência pós-comercialização. Em cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas estão listadas por categorias de frequência (número expectável de doentes que apresentem a reação), utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria da frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade, a qual pode incluir angiedema, edema da língua e edema labial			
Perturbações do foro psiquiátrico		Ataques de sono/ataque súbito de sono, perturbação de desejo sexual ^a (incluindo hiperssexualidade, líbido aumentada),	Perturbação obsessivo-compulsiva, agitação ^d	Comportamento agressivo/agressividade ^b , desorientação ^d	Síndrome de desregulamento da dopamina ^c , perturbações da perceção ^e (incluindo alucinações, alucinações

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		insónia, perturbação do sono, sonhos anormais, perturbações do controlo dos impulsos ^{a,d} (incluindo jogo patológico, estereotipia/fascinação por movimentos repetitivos e mecânicos, abuso da comida/perturbação alimentar ^b , compras compulsivas ^c)			visuais, alucinações auditivas, ilusão), pesadelos ^e , paranoia ^e , estado confusional ^e , perturbação psicótica ^e , delírio ^e , delirium ^e
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Sonolência			Tonturas ^e , perturbações da consciência NC ^e (incluindo síncope, síncope vasovagal, perda de consciência), discinesia ^e , tonturas posturais ^e , letargia ^e , convulsão ^e
Afeções oculares					Visão turva ^e , insuficiência visual ^e , fotopsia ^e
Afeções do ouvido e do labirinto					Vertigens ^e
Cardiopatias					Palpitações ^e , fibrilhação auricular ^e , taquicardia supra ventricular ^e
Vasculopatias		Hipertensão	Hipotensão ortostática		Hipotensão ^e
Doenças					Soluços ^e

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
respiratórias, torácicas e do mediastino					
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos, dispepsia			Obstipação ^e , boca seca ^e , dor abdominal, diarreia ^e
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido			Eritema ^e , hiperhidrose ^e , prurido generalizado ^e , irritação cutânea ^e , dermatite de contacto ^e , rash generalizado ^e
Doenças dos órgãos genitais e da mama					Disfunção erétil ^e
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de aplicação e instilação ^a (incluindo eritema, prurido, irritação, erupção cutânea, dermatite, vesículas, dor, eczema, inflamação, inchaço, descoloração, pápulas, esfoliação, urticária, hipersensibilidade), condições de astenia ^a (incluindo fadiga, astenia e mal-estar geral)	Irritabilidade, edema periférico			
Exames complementares de diagnóstico					Peso reduzido ^e , enzimas hepáticas

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
					aumentadas ^e (incluindo AST, ALT, Gama-GT), peso aumentado ^e , frequência cardíaca aumentada ^e , CPK aumentada ^{d,e}
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações					Queda ^e
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					Rabdomiólise ^c

^a Termo de nível alto (HLT)

^b Observado em estudos abertos

^c Observado no período pós-comercialização

^d Observado em 2011 em estudos controlados por placebo e com dupla-ocultação

^e Observado em estudos realizados em doentes com doença de Parkinson

Doença de Parkinson

Resumo do perfil de segurança

Com base na análise de ensaios clínicos controlados por placebo reunidos, compreendendo um total de 1.307 doentes tratados com Neupro e 607 doentes tratados com placebo, 72,5% dos doentes com Neupro e 58,0% dos doentes com placebo relataram pelo menos uma reação adversa.

No início da terapêutica podem ocorrer reações adversas dopaminérgicas, tais como náuseas e vômitos. Estas são geralmente de intensidade ligeira ou moderada e transitórias mesmo se a terapêutica for continuada.

As reações adversas medicamentosas (RAMs) observadas em mais de 10% dos doentes tratados com o adesivo transdérmico Neupro são náuseas, vômitos, reações nos locais de aplicação, sonolência, tonturas e cefaleia.

Nos ensaios em que os locais de aplicação foram alternados tal como é considerado nas instruções fornecidas no RCM e no folheto informativo, 35,7% dos 830 doentes a utilizarem o adesivo transdérmico Neupro tiveram reações no local de aplicação. A maioria das reações no local de aplicação foi de intensidade ligeira a moderada, limitada às zonas de aplicação, e resultou na interrupção do tratamento com Neupro em apenas 4,3% de todos os doentes tratados com Neupro.

Tabela com lista de reações adversas

A tabela seguinte cobre as reações adversas medicamentosas do conjunto de estudos acima mencionados em doentes com doença de Parkinson e de experiência pós-comercialização. Em cada classe de sistemas de órgãos as reações adversas estão listadas por categorias de frequência (número expectável de doentes que apresentem a reação), utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria da frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade, a qual pode incluir angiedema, edema da língua e edema labial		
Perturbações do foro psiquiátrico		Perturbações da perceção ^a (incluindo alucinações, alucinações visuais, alucinações auditivas, ilusões), insónia, perturbação do sono, pesadelos, sonhos anormais, perturbações do controlo dos impulsos ^{a,d} (incluindo jogo patológico, estereotipia/fascinação por movimentos repetitivos e mecânicos, abuso da comida/perturbação alimentar ^b , compras compulsivas ^c)	Ataques de sono/ataque súbito de sono, paranoia, perturbação de desejo sexual ^a (incluindo hipersexualidade, líbido aumentada), estados de confusão, desorientação ^d , agitação ^d	Distúrbios psicóticos, perturbação obsessivo-compulsiva, comportamento agressivo/agressividade ^b , alucinações ^d , delirium ^d	Síndrome de desregulamento da dopamina ^c
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, tonturas, cefaleia	Perturbações da consciência NC ^a (incluindo		Convulsões	Síndrome da cabeça caída ^{c,e}

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		síncope, síncope vasovagal, perda de consciência), discinesia, tonturas posturais, letargia			
Afeções oculares			Visão turva, insuficiência visual, fotopsia		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens			
Cardiopatias		Palpitações	Fibrilhação auricular	Taquicardia supraventricular	
Vasculopatias		Hipotensão ortostática, hipertensão	Hipotensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Soluços			
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos	Obstipação, boca seca, dispepsia	Dor abdominal		Diarreia ^e
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Eritema, hiperidrose, prurido	Prurido generalizado, irritação cutânea, dermatite de contacto	Erupção cutânea generalizada	
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção erétil		

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de aplicação e instilação ^a (incluindo eritema, prurido, irritação, erupção cutânea, dermatite, vesículas, dor, eczema, inflamação, inchaço, descoloração, pápulas, esfoliação, urticária, hipersensibilidade)	Edema periférico, estados asténicos ^a (incluindo fadiga ^a , astenia, mal-estar geral)		Irritabilidade	
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição de peso	Enzimas hepáticas aumentadas (incluindo AST, ALT, Gama-GT), aumento de peso, frequência cardíaca aumentada, CPK aumentada ^d		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda			
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					Rabdomiólise ^e

^a Termo de nível alto (HLT)

^b Observado em estudos abertos

^c Observado no período pós-comercialização

^d Observado em 2011 em estudos controlados por placebo e com dupla-ocultação

^e Observado apenas em doentes com doença de Parkinson

Ambas as indicações

Descrição de reações adversas selecionadas

Ataque súbito de sono e sonolência

A rotigotina tem sido associada a sonolência, incluindo sonolência diurna excessiva e episódios de ataque súbito de sono. Em casos isolados o ataque súbito de sono ocorreu durante a condução e resultou em acidentes de automóvel (ver também as secções 4.4 e 4.7).

Perturbações do controlo dos impulsos

Em doentes tratados com agonistas da dopamina, incluindo a rotigotina, poderá ocorrer jogo patológico, aumento da libido, hiperssexualidade, gastos ou compras compulsivos, abuso da comida e comer compulsivamente (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

As reações adversas mais prováveis são aquelas relacionadas com o perfil farmacodinâmico de um agonista da dopamina, incluindo náuseas, vômitos, hipotensão, movimentos involuntários, alucinações, confusão, convulsões e outros sinais de estimulação dopaminérgica central.

Tratamento

Não é conhecido um antídoto para a sobredosagem dos agonistas da dopamina. No caso de suspeita de sobredosagem, deve-se considerar a remoção do(s) adesivo(s) transdérmico(s), pois após remoção do(s) adesivo(s) a libertação de substância ativa é interrompida e os níveis plasmáticos de rotigotina diminuem rapidamente. O doente deve ser monitorizado atentamente, incluindo a frequência cardíaca, o ritmo cardíaco e a pressão arterial.

O tratamento da sobredosagem pode exigir medidas gerais de suporte para manutenção dos sinais vitais. Não é expectável que a diálise seja benéfica, uma vez que a rotigotina não é eliminada por diálise.

Se for necessário descontinuar a rotigotina, esta descontinuação deverá ser feita de forma gradual para prevenir a síndrome neuroléptica maligna.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.5.2 Dopaminomiméticos; código ATC: N04BC09.

A rotigotina é um agonista da dopamina do tipo não ergolínico para o tratamento de sinais e sintomas da doença de Parkinson e Síndrome das Pernas Inquietas.

Mecanismo de ação

Julga-se que a rotigotina desencadeia o seu efeito benéfico na doença de Parkinson através da ativação dos recetores D₃, D₂ e D₁ do putamen-núcleo caudado no cérebro.

O mecanismo de ação preciso da rotigotina na Síndrome das Pernas Inquietas é desconhecido. Pensa-se que a rotigotina pode exercer a sua atividade principalmente via recetores da dopamina.

Efeitos farmacodinâmicos

Relativamente à atividade funcional a nível dos vários subtipos de recetor e à sua distribuição a nível cerebral, a rotigotina é um agonista dos recetores D₂ e D₃, atuando também a nível dos recetores D₁, D₄, e D₅. Em recetores não-dopaminérgicos, a rotigotina apresentou antagonismo nos recetores alpha2B e agonismo nos recetores 5HT1A, mas nenhuma atividade nos recetores 5HT2B.

Eficácia e segurança clínicas

Estudos clínicos na Síndrome das Pernas Inquietas

A eficácia da rotigotina foi avaliada em 5 ensaios controlados com placebo com mais de 1400 doentes com Síndrome das Pernas Inquietas idiopática. A eficácia foi demonstrada em ensaios controlados com doentes tratados até 29 semanas. O efeito foi mantido ao longo de um período de 6 meses.

As alterações a partir da linha de base na escala internacional de avaliação da Síndrome das Pernas Inquietas (IRLS) e na CGI-item 1 (gravidade da doença) foram os parâmetros primários de avaliação da eficácia. Para os dois parâmetros de avaliação primários foram observadas diferenças estatisticamente significativas a doses de 1 mg/24 h, 2 mg/24 h e 3 mg/24 h comparativamente com o placebo. Após 6 meses de tratamento de manutenção em doentes com síndrome das pernas inquietas moderada a grave, os resultados da linha de base da IRLS melhoraram de 30,7 para 20,7 com o placebo e de 30,2 para 13,8 com a rotigotina. A diferença mediana ajustada foi de -6,5 pontos (IC_{95%} - 8,7; -4,4, p<0,0001). As taxas de respondedores CGI-I (melhorias significativas; melhorias muito significativas) foram de 43,0% e 67,5% com o placebo e com a rotigotina, respetivamente (diferença 24,5% IC_{95%}: 14,2%; 34,8%, p<0,0001).

Num ensaio de 7 semanas controlado com placebo, foram aferidos parâmetros polissonográficos. A rotigotina reduziu de forma significativa o índice de movimentos periódicos dos membros (PLMI) de 50,9 para 7,7 contra 37,4 para 32,7 com o placebo (p<0,0001).

Exacerbação

Em dois estudos de 6 meses, controlados por placebo e com dupla-ocultação, foi observada uma exacerbação clinicamente relevante em 1,5% dos doentes tratados com rotigotina *versus* 0,5 % dos doentes tratados com placebo. Em dois estudos de seguimento abertos, durante um período subsequente de 12 meses, a taxa da exacerbação clinicamente relevante foi de 2,9%. Nenhum destes doentes descontinuou a terapêutica devido à exacerbação. Num estudo aberto que decorreu durante 5 anos, a exacerbação ocorreu em 11,9% dos doentes tratados com doses aprovadas para a síndrome das pernas inquietas (SPI) (1-3 mg/24 h) e 5,1% dos casos foram considerados clinicamente significativos. Neste estudo, a maioria dos episódios de exacerbação ocorreu no primeiro e segundo anos de tratamento. Adicionalmente, neste estudo, foi também administrada uma dose mais elevada de 4 mg/24 h, que não se encontra aprovada para o tratamento da síndrome das pernas inquietas (SPI), e com a qual ocorreram taxas de exacerbação mais elevadas.

A eficácia da rotigotina no tratamento dos sinais e dos sintomas da doença de Parkinson idiopática foi avaliada num programa multinacional de desenvolvimento de fármacos consistindo em quatro estudos principais, paralelos, randomizados, de dupla ocultação e controlados com placebo e três estudos para investigação de aspetos específicos da doença de Parkinson.

Dois ensaios principais (SP512 Parte I e SP513 Parte I) de investigação da eficácia da rotigotina no tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática foram realizados em doentes que não estavam a receber uma terapêutica concomitante com agonistas da dopamina e sem terapêutica prévia de levodopa ou que receberam um tratamento de levodopa com duração ≤ 6 meses. A avaliação do resultado principal foi a pontuação da componente das Atividades Diárias (ADL) (Parte II) somada à componente Exame Motor (Parte III) da Escala Unificada de Classificação da Doença de Parkinson (UPDRS).

A eficácia foi determinada pela resposta do doente à terapêutica em termos de melhoria do respondedor e dos pontos absolutos nas pontuações das ADL e do Exame Motor combinados (UPDRS partes II+III).

No estudo com dupla ocultação SP512 Parte I, 177 doentes receberam rotigotina e 96 doentes receberam placebo. Os doentes foram titulados para a sua dose ótima de rotigotina ou placebo em incrementos semanais de 2 mg/24 h, iniciando com 2 mg/24 h até à dose máxima de 6 mg/24 h. Os doentes em cada grupo de tratamento foram mantidos com a sua dose ótima durante 6 meses. No final do tratamento de manutenção em 91% dos doentes no grupo em que se administrou rotigotina, a dose ótima era a dose máxima permitida, isto é 6 mg/24 h. Uma melhoria de 20% foi observada em 48% dos doentes a receberem rotigotina e em 19% dos doentes a receberem placebo (diferença 29% IC_{95%} 18%; 39%, $p < 0,0001$). Com rotigotina, a melhoria média na pontuação da UPDRS (Partes II+III) foi de -3,98 pontos (início de estudo 29,9 pontos), enquanto no grupo tratado com placebo foi observado um agravamento de 1,31 pontos (início de estudo 30,0 pontos). A diferença foi de 5,28 pontos e estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

No estudo com dupla ocultação SP513 Parte I, 213 doentes receberam rotigotina, 227 doentes receberam ropinirol e 117 doentes receberam placebo. Os doentes foram titulados para a sua dose ótima de rotigotina em incrementos semanais de 2 mg/24 h, começando com 2 mg/24 h até à dose máxima de 8 mg/24 h durante 4 semanas. No grupo de ropinirol, os doentes foram titulados para a sua dose ótima até um máximo de 24 mg/dia durante 13 semanas. Os doentes em cada grupo de tratamento foram mantidos com a sua dose ótima durante 6 meses. No final do tratamento de manutenção em 92% dos doentes no grupo em que se administrou rotigotina a dose ótima era a dose máxima permitida, isto é 8 mg/24 h. Uma melhoria de 20% foi observada em 52% dos doentes a receberem rotigotina, 68% dos doentes a receberem ropinirol e 30% dos doentes a receberem placebo (diferença de rotigotina *versus* placebo 21,7%; IC_{95%} 11,1%; 32,4%, diferença de ropinirol *versus* placebo 38,4%; IC_{95%} 28,1%; 48,6%, diferença de ropinirol *versus* rotigotina 16,6%; IC_{95%}, 7,6%; 25,7%). A melhoria média na pontuação da UPDRS (Partes II+III) foi de 6,83 pontos (início de estudo 33,2 pontos) no grupo em que se administrou rotigotina; 10,78 pontos no grupo em que se administrou ropinirol (início de estudo 32,2 pontos) e 2,33 pontos no grupo em que se administrou placebo (início de estudo 31,3 pontos). Todas as diferenças entre os tratamentos ativos e o placebo foram estatisticamente significativas. Neste estudo, foi demonstrada a não inferioridade da rotigotina em relação ao ropinirol.

Num estudo subsequente aberto (SP824), multicêntrico, multinacional, foi estudada a tolerabilidade da mudança imediata do ropinirol, pramipexol ou cabergolina para o adesivo transdérmico de rotigotina e os seus efeitos nos sintomas de doentes com doença de Parkinson idiopática. 116 doentes foram sujeitos à substituição da terapêutica oral anterior para receber até 8 mg/24 h de rotigotina, dos quais 47 tinham sido tratados com ropinirol até 9 mg/dia, 47 tinham sido tratados com pramipexol até 2 mg/dia e 22 tinham sido tratados com cabergolina até 3 mg/dia. A mudança para a rotigotina foi possível, sendo o ajuste da dose necessário em apenas 2 doentes para a substituição do ropinirol, 5 doentes do pramipexol e 4 doentes da cabergolina. As melhorias foram observadas na pontuação da UPDRS (Partes I-IV). O perfil de segurança não foi diferente do observado nos estudos anteriores.

Num estudo aberto aleatorizado (SP825) em doentes em estádios precoces da doença de Parkinson, 25 doentes foram aleatorizados para o tratamento com rotigotina e 26 para o ropinirol. Em ambos os braços as doses de tratamento foram tituladas até à dose ótima ou máxima de 8 mg/24 h ou 9 mg/dia, respetivamente. Ambos os tratamentos evidenciaram melhorias na função motora matinal e no sono. Os sintomas motores (UPDRS, Parte III) melhoraram em $6,3 \pm 1,3$ pontos nos doentes tratados com rotigotina e $5,9 \pm 1,3$ pontos no grupo com o tratamento com ropinirol após 4 semanas de manutenção. O sono (PDSS) melhorou $4,1 \pm 13,8$ pontos nos doentes tratados com rotigotina e $2,5 \pm 13,5$ pontos nos doentes tratados com ropinirol. O perfil de segurança foi comparável, com a exceção de reações no local de aplicação.

Nos estudos SP824 e SP825 realizados desde o ensaio comparativo inicial, foi demonstrado que a rotigotina e o ropinirol em doses equivalentes têm uma eficácia comparável.

Foram realizados dois ensaios principais adicionais (SP650DB e SP515) em doentes que estavam a receber terapêutica concomitante com L-dopa. A avaliação do resultado principal foi a redução no tempo “off” (horas). A eficácia foi determinada pela resposta do doente à terapêutica em termos de melhoria do respondedor e melhoria absoluta no tempo passado em “off”.

No estudo com dupla ocultação SP650DB, 113 doentes receberam rotigotina até à dose máxima de 8 mg/24 h, 109 doentes receberam rotigotina até à dose máxima de 12 mg/24 h e 119 doentes receberam placebo. Os doentes foram titulados para a sua dose ótima de rotigotina ou placebo em incrementos semanais de 2 mg/24 h, iniciando com 4 mg/24 h. Os doentes em cada grupo de tratamento foram mantidos com a sua dose ótima durante 6 meses. No final do tratamento de manutenção foi observada uma melhoria de pelo menos 30% em 57% e 55% dos doentes a receberem rotigotina 8 mg/24 h e 12 mg/24 h, respetivamente, e em 34% dos doentes a receberem placebo (diferenças 22% e 21%, respetivamente, IC_{95%} 10%; 35% e 8%; 33%, respetivamente, $p < 0,001$ para ambos os grupos de rotigotina). Com rotigotina, as reduções médias no tempo “off” foram de 2,7 e 2,1 horas, respetivamente, enquanto no grupo tratado com placebo foi observada uma redução de 0,9 horas. As diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$ e $p = 0,003$, respetivamente).

No estudo com dupla ocultação SP515, 201 doentes receberam rotigotina, 200 doentes receberam pramipexol e 100 doentes receberam placebo. Os doentes foram titulados para a sua dose ótima de rotigotina em incrementos semanais de 2 mg/24 h, iniciando com 4 mg/24 h até à dose máxima de 16 mg/24 h. No grupo de pramipexol, os doentes receberam 0,375 mg na primeira semana, 0,75 mg na segunda semana e foram ainda titulados em incrementos semanais de 0,75 mg para a sua dose ótima até ao máximo de 4,5 mg/dia. Os doentes em cada grupo de tratamento foram mantidos durante 4 meses.

No final do tratamento de manutenção foi observada uma melhoria de pelo menos 30% em 60% dos doentes a receberem rotigotina, 67% dos doentes a receberem pramipexol e 35% dos doentes a receberem placebo (diferenças de rotigotina *versus* placebo 25%; IC_{95%} 13%; 36%, diferença de pramipexol *versus* placebo 32% IC_{95%} 21%; 43%, diferença de pramipexol *versus* rotigotina 7%; IC_{95%} -2%; 17%). A redução média no tempo “off” foi de 2,5 horas no grupo em que se administrou rotigotina; de 2,8 horas no grupo em que se administrou pramipexol e de 0,9 horas no grupo em que se administrou placebo. Todas as diferenças entre os tratamentos ativos e placebo foram estatisticamente significativas.

Um outro estudo multinacional com dupla ocultação (SP889) foi realizado em 287 doentes com doença de Parkinson num estágio precoce ou avançado que apresentavam controlo insatisfatório dos sintomas motores matinais. 81,5% destes doentes foram submetidos a uma terapêutica concomitante com levodopa. 190 doentes receberam rotigotina e 97 placebo. Foi titulada a dose ótima de rotigotina ou placebo nos doentes, com incrementos semanais de 2 mg/24 h a começar com 2 mg/24 h até uma dose máxima de 16 mg/24 h durante 8 semanas, seguido por um período de manutenção de 4 semanas. A função motora matinal, avaliada por UPDRS parte III, e alterações no sono noturno, medidas pela escala modificada de sono da Doença de Parkinson (PDSS-2), foram resultados coprimários. No final do período de manutenção, a avaliação média da UPDRS parte III foi melhorada em 7,0 pontos nos doentes tratados com rotigotina (linha basal 29,6) e em 3,9 pontos no grupo placebo (linha basal 32,0).

As melhorias na avaliação média total do PDSS-2 foi de 5,9 (rotigotina, linha basal 19,3) e 1,9 pontos (placebo, linha basal 20,5). As diferenças de tratamento para as variáveis coprimárias foram estatisticamente significativas ($p=0,0002$ e $p<0,0001$).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a aplicação, a rotigotina é continuamente libertada pelo adesivo transdérmico e absorvida através da pele. As concentrações de estado estacionário são alcançadas após um ou dois dias de aplicação do adesivo e são mantidas a um nível estável através da aplicação de uma vez ao dia, sendo o adesivo usado durante 24 horas. As concentrações plasmáticas da rotigotina aumentam proporcionalmente à dose num intervalo de doses de 1 mg/24 h a 24 mg/24 h.

Aproximadamente 45% da substância ativa no adesivo transdérmico é libertada na pele durante 24 horas. A biodisponibilidade absoluta após a aplicação transdérmica é de aproximadamente 37%.

Alternar o local de aplicação do adesivo pode resultar em diferenças diárias nos níveis plasmáticos. As diferenças na biodisponibilidade da rotigotina variam entre 2% (braço *versus* flanco) e 46% (ombro *versus* coxa). Contudo, não existe indicação de um impacto relevante no resultado clínico.

Distribuição

A ligação *in vitro* da rotigotina às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 92%. O volume de distribuição aparente no ser humano é de aproximadamente 84 l/kg.

Biotransformação

A rotigotina é metabolizada em grande extensão, tanto por N-desalquilação, como por conjugação direta e secundária. Resultados *in vitro* indicam que isoformas do CYP diferentes podem catalisar a N-desalquilação da rotigotina. Os metabolitos principais são os sulfatos e os conjugados de glucoronido da substância-mãe, assim como os metabolitos da N-desalquilação biologicamente inativos. A informação sobre metabolitos está incompleta.

Eliminação

Aproximadamente 71% da dose de rotigotina é excretada na urina e uma parte menor de cerca de 23% é excretada nas fezes.

A depuração da rotigotina após a administração transdérmica é de aproximadamente 10 l/min e a sua semivida de eliminação global é de 5 a 7 horas. O perfil farmacocinético apresenta uma eliminação bifásica com um tempo de semivida inicial de cerca de 2 a 3 horas.

Como o adesivo é administrado transdermicamente, não é esperado um efeito dos alimentos ou de perturbações gastrointestinais.

Grupos especiais de doentes

Como a terapêutica com Neupro é iniciada com uma dose baixa e é gradualmente titulada de acordo com a tolerância clínica para obter um efeito terapêutico ótimo, o ajuste da dose com base no sexo, peso ou idade não é necessário.

Compromisso renal e hepático

Em doentes com compromisso hepático moderado ou com compromisso renal ligeiro a grave não foram observados aumentos relevantes dos níveis plasmáticos da rotigotina. Neupro não foi investigado em doentes com compromisso hepático grave.

Os níveis plasmáticos dos conjugados da rotigotina e dos seus metabolitos desalquilados aumentam com uma função renal comprometida. Contudo, a contribuição destes metabolitos para os efeitos clínicos é pouco provável.

População pediátrica

A limitada informação farmacocinética obtida em pacientes adolescentes com SPI (13-17 anos, n=24) após o tratamento com doses múltiplas de 0,5 a 3mg/24 h demonstraram que a exposição sistémica à rotigotina foi semelhante à observada em adultos. A informação de segurança/eficácia é insuficiente para estabelecer uma relação entre exposição e resposta (ver também a informação pediátrica na secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de dose repetida e de longo prazo, os efeitos principais foram associados aos efeitos farmacodinâmicos relacionados com o agonismo da dopamina e com a diminuição consequente da secreção de prolactina.

Após uma dose única de rotigotina, a ligação aos tecidos com melanina (ou seja, olhos) foi evidente no rato pigmentado e no macaco, mas foi lentamente depurada ao longo do período de observação de 14 dias.

A degeneração da retina foi observada por microscopia de transmissão, com uma dose equivalente a 2,8 vezes a dose humana máxima recomendada numa base mg/m² num estudo de três meses em ratos albinos. Os efeitos foram mais pronunciados nos ratos fêmea. Não foram efetuados estudos adicionais para a avaliação suplementar da patologia específica. A degeneração da retina não foi observada durante a avaliação histopatológica de rotina dos olhos em qualquer dos estudos toxicológicos em qualquer das espécies utilizadas. É desconhecida a relevância destes resultados para o ser humano.

Num estudo de carcinogenicidade, os ratos machos desenvolveram tumores e hiperplasia de células de Leydig. Foram notados tumores malignos predominantemente no útero das fêmeas com dose média e alta. Estas alterações são efeitos bem conhecidos dos agonistas da dopamina em ratos após uma terapêutica de longo prazo e foram avaliados como não sendo relevantes para o ser humano.

Os efeitos da rotigotina na reprodução foram investigados em ratos, coelhos e ratinhos. A rotigotina não foi teratogénica em todas as três espécies, mas apresentou embriotoxicidade em ratos e cobaias com doses maternotóxicas. A rotigotina não influenciou a fertilidade masculina em ratos, mas reduziu claramente a fertilidade feminina em ratos e em ratinhos, devido aos efeitos nos níveis da prolactina serem particularmente significativos em roedores.

A rotigotina não induziu mutações genéticas no teste de Ames, mas demonstrou efeitos no ensaio *in vitro* de linfoma no rato com ativação metabólica e efeitos mais fracos sem ativação metabólica. Este efeito mutagénico pode ser atribuído a um efeito clastogénico da rotigotina. Este efeito não foi confirmado *in vivo* no teste de micronúcleo no rato e no teste da síntese não programada de ADN no rato (UDS). Como ocorria mais ou menos em paralelo com uma diminuição do crescimento total relativo das células, pode estar relacionado com um efeito citotóxico do composto. Por isso, desconhece-se a relevância do teste positivo de mutagenicidade *in vitro*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Camada de suporte

Película de poliéster, siliconada, aluminizada, revestida a cor com uma camada pigmentada (dióxido de titânio (E171), pigmento amarelo 95, pigmento vermelho 166) e com impressão (pigmento vermelho 144, pigmento amarelo 95, pigmento preto 7).

Camada de matriz autoadesiva

Poli(dimetilsiloxano, trimetilsilil silicato)-copolimerizado,
Povidona K 90,
Metabissulfito de sódio (E223),
Palmitato de ascorbilo (E304) e
DL- α -tocoferol (E307).

Revestimento de proteção

Película transparente de poliéster revestida com fluoropolímero.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saqueta destacável em embalagem de plástico. Um lado é composto por um copolímero de etileno (camada mais interior), uma folha de alumínio, película de polietileno de baixa densidade e papel, o outro lado é composto por polietileno (camada mais interior), alumínio, copolímero de etileno e papel.

A embalagem contém 7, 14, 28, 30 ou 84 (embalagem múltipla com 3 embalagens de 28) adesivos transdérmicos, selados individualmente em saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Após a utilização, o adesivo transdérmico ainda contém substância ativa. Após a remoção, o adesivo utilizado deve ser dobrado ao meio, com o lado adesivo para dentro, de modo a que a camada de matriz não fique exposta, colocado na saqueta original e eliminado. Os adesivos utilizados ou não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos à farmácia.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/331/001
EU/1/05/331/002
EU/1/05/331/015
EU/1/05/331/018
EU/1/05/331/057

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de fevereiro de 2006

Data da última renovação: 22 de janeiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Neupro 4 mg/24 h adesivo transdérmico
Neupro 6 mg/24 h adesivo transdérmico
Neupro 8 mg/24 h adesivo transdérmico

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Neupro 4 mg/24 h adesivo transdérmico

Cada adesivo liberta 4 mg de rotigotina durante 24 horas. Cada adesivo de 20 cm² contém 9,0 mg de rotigotina.

Neupro 6 mg/24 h adesivo transdérmico

Cada adesivo liberta 6 mg de rotigotina durante 24 horas. Cada adesivo de 30 cm² contém 13,5 mg de rotigotina.

Neupro 8 mg/24 h adesivo transdérmico

Cada adesivo liberta 8 mg de rotigotina durante 24 horas. Cada adesivo de 40 cm² contém 18,0 mg de rotigotina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Adesivo transdérmico.

Fino, do tipo matriz, de forma quadrada com cantos arredondados, consistindo em três camadas.

Neupro 4 mg/24 h adesivo transdérmico

O exterior da camada de suporte é de cor castanha dourada com a impressão de “Neupro 4 mg/24 h”.

Neupro 6 mg/24 h adesivo transdérmico

O exterior da camada de suporte é de cor castanha dourada com a impressão de “Neupro 6 mg/24 h”.

Neupro 8 mg/24 h adesivo transdérmico

O exterior da camada de suporte é de cor castanha dourada com a impressão de “Neupro 8 mg/24 h”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Neupro destina-se ao tratamento de sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática em fase inicial como monoterapia (ou seja, sem levodopa) ou em combinação com levodopa durante o curso da doença, até às fases tardias quando o efeito da levodopa se dissipa ou se torna inconsistente e ocorrem flutuações do efeito terapêutico (flutuações de fim de dose ou “*on-off*”).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As recomendações de dose são feitas em dose individual.

Posologia em doentes com doença de Parkinson em fase inicial:

Deve iniciar uma dose diária única de 2 mg/24 h e depois aumentar em incrementos semanais de 2 mg/24 h para uma dose eficaz até à dose máxima de 8 mg/24 h.

4 mg/24 h pode ser uma dose eficaz em alguns doentes. Para a maioria dos doentes, a dose eficaz é alcançada em 3 ou 4 semanas com doses de 6 mg/24 h ou 8 mg/24 h, respetivamente. A dose máxima é de 8 mg/24 h.

Posologia em doentes com doença de Parkinson em estado avançado com flutuações:

Deve iniciar uma dose diária única de 4 mg/24 h e depois aumentar em incrementos semanais de 2 mg/24 h para uma dose eficaz até à dose máxima de 16 mg/24 h.

4 mg/24 h ou 6 mg/24 h podem ser doses eficazes em alguns doentes. Para a maioria dos doentes, a dose eficaz é alcançada em 3 a 7 semanas com doses de 8 mg/24 h até à dose máxima de 16 mg/24 h.

Para doses superiores a 8 mg/24 h podem ser utilizados múltiplos adesivo transdérmicos para alcançar a dose final, como por ex., a dose de 10 mg/24 h pode ser alcançada mediante a combinação de um adesivo transdérmico de 6 mg/24 h com outro de 4 mg/24 h.

Neupro é aplicado uma vez ao dia, devendo ser aplicado aproximadamente à mesma hora todos os dias. O adesivo transdérmico permanece na pele durante 24 horas e deverá ser substituído por um novo num local de aplicação diferente.

No caso do doente se esquecer de aplicar o adesivo transdérmico na hora habitual do dia ou se o adesivo se descolar, deve aplicar um novo adesivo transdérmico durante o resto do dia.

Interrupção do tratamento

Neupro deve ser interrompido gradualmente. A dose diária deve ser reduzida em quantidades de 2 mg/24 h com uma redução da dose preferencialmente dia sim, dia não, até à suspensão completa de Neupro (ver secção 4.4).

Populações especiais

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Aconselha-se cuidado no tratamento de doentes com compromisso hepático grave, que pode resultar numa depuração mais baixa da rotigotina. A rotigotina não foi investigada neste grupo de doentes. Pode ser necessária uma redução da dose no caso de agravamento do compromisso hepático.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a grave, incluindo aqueles que requerem diálise. Também pode ocorrer uma acumulação inesperada dos níveis de rotigotina com o agravamento agudo da função renal (ver secção 5.2).

População pediátrica

A utilização de Neupro na população pediátrica com doença de Parkinson não é significativa.

Modo de administração

O Neupro destina-se a aplicação transdérmica.

O adesivo transdérmico deve ser aplicado em pele limpa, seca, intacta e saudável na zona do abdómen, coxa, anca, flanco, ombro ou braço. Deve evitar a reaplicação no mesmo local num prazo de 14 dias. Neupro não deve ser colocado em pele vermelha, irritada ou lesada (ver secção 4.4).

Utilização e manuseamento

Cada adesivo transdérmico encontra-se embalado numa saqueta e deve ser aplicado diretamente após a abertura da saqueta. Metade do revestimento descartável deve ser removido e a parte adesiva deve ser aplicada e pressionada com firmeza na pele. De seguida, o adesivo é dobrado para trás e a segunda parte do revestimento descartável é removida. Não deve tocar no lado aderente do adesivo. O adesivo deve ser pressionado com firmeza com a palma da mão durante cerca de 30 segundos, de modo a colar bem.

O adesivo não deve ser cortado em bocados.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Imagiologia por ressonância magnética ou cardioversão (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Se um doente de Parkinson não for suficientemente controlado durante o tratamento com rotigotina, a mudança para outro agonista da dopamina pode trazer benefícios adicionais (ver secção 5.1).

Imagiologia por ressonância magnética e cardioversão

A camada de suporte de Neupro contém alumínio. Neupro deve ser removido no caso de o doente ter de ser submetido a imagiologia por ressonância magnética (IRM) ou cardioversão de modo a evitar queimaduras cutâneas.

Hipotensão ortostática

Sabe-se que os agonistas da dopamina comprometem a regulação sistémica da pressão arterial, resultando em hipotensão postural/ortostática. Estes acontecimentos também têm sido observados durante o tratamento com rotigotina mas a incidência foi similar à observada em doentes tratados com placebo.

Recomenda-se a monitorização da pressão arterial, especialmente no início do tratamento, devido ao risco generalizado de hipotensão ortostática associada à terapêutica dopaminérgica.

Síncope

Tem sido observada síncope em ensaios clínicos com rotigotina mas numa taxa que foi similar à observada em doentes tratados com placebo. Em resultado da exclusão de doentes com doenças cardiovasculares com significado clínico, os doentes com doenças cardiovasculares devem ser questionados sobre os sintomas de síncope e pré-síncope.

Ataque súbito de sono e sonolência

A rotigotina tem sido associada a sonolência e a episódios de ataque súbito de sono. Foi observado ataque súbito de sono durante as atividades diárias, nalguns casos sem a consciência de quaisquer sinais de aviso. Os médicos devem reavaliar os doentes continuamente quanto a sonolência, visto os doentes poderem não a reconhecer até serem questionados diretamente. Devem ser cuidadosamente considerados a redução da dose ou o fim da terapêutica.

Perturbações do controlo dos impulsos e outras perturbações relacionadas

Os doentes devem ser vigiados com regularidade quanto ao desenvolvimento de perturbações do controlo dos impulsos e perturbações relacionadas, incluindo a síndrome de desregulação dopaminérgica. Os doentes e os seus cuidadores devem ser avisados que, em doentes tratados com agonistas da dopamina, incluindo a rotigotina, poderão ocorrer sintomas comportamentais de

perturbações do controlo dos impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, gastos ou compras compulsivos, abuso da comida e comer compulsivamente. Em alguns doentes foi observada síndrome de desregulação dopaminérgica durante o tratamento com rotigotina. Se estes sintomas se desenvolverem, deverá ser ponderada a redução da dose ou a descontinuação gradual.

Síndrome neuroléptica maligna

Foram observados sintomas sugestivos de síndrome neuroléptica maligna com a suspensão abrupta da terapêutica dopaminérgica. Desta forma, é recomendado reduzir gradualmente o tratamento (ver secção 4.2).

Síndrome de abstinência de agonistas dopaminérgicos

Foram observados sintomas sugestivos de síndrome de abstinência de agonistas dopaminérgicos (por exemplo, dor, fadiga, depressão, transpiração e ansiedade) com a suspensão abrupta da terapêutica dopaminérgica, pelo que é recomendado reduzir gradualmente o tratamento (ver secção 4.2).

Pensamentos e comportamentos anormais

Foram observados pensamentos e comportamentos anormais e podem consistir numa variedade de manifestações incluindo ideação paranoide, ilusões, alucinações, confusão, comportamento tipo psicótico, desorientação, comportamento agressivo, agitação e delírio.

Complicações fibróticas

Foram observados casos de fibrose retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, espessamento pleural, pericardite e valvulopatia cardíaca em alguns doentes tratados com agentes dopaminérgicos derivados de ergotamina. Embora estas complicações possam desaparecer quando o fármaco é suspenso, a recuperação completa nem sempre ocorre.

Apesar de se julgar que estas reações adversas estejam relacionadas com a estrutura de ergolina destes compostos, desconhece-se se outros agonistas da dopamina não derivados de ergotamina as podem provocar.

Neurolépticos

Os neurolépticos utilizados como antieméticos não devem ser administrados a doentes que estejam a tomar agonistas de dopamina (ver também a secção 4.5).

Monitorização oftalmológica

É recomendada a monitorização oftalmológica em intervalos regulares ou se ocorrerem anomalias da visão.

Aplicação de calor

O calor externo (luz solar excessiva, almofadas de aquecimento e outras fontes de calor tais como sauna ou banho quente) não deve ser aplicado à zona do adesivo.

Reações no local de aplicação

Podem ocorrer reações cutâneas no local de aplicação, que são habitualmente de intensidade ligeira ou moderada. Recomenda-se que o local de aplicação seja alterado diariamente (p. ex. do lado direito para o lado esquerdo e da parte superior do corpo para a parte inferior do corpo). Não se deve utilizar o mesmo local no espaço de 14 dias. No caso de ocorrerem reações no local de aplicação que durem mais do que alguns dias ou que sejam persistentes, se houver um aumento na gravidade ou se a reação

cutânea alastrar para fora do local de aplicação, deve ser realizada uma avaliação da relação risco/benefício para cada doente.

No caso de existir uma erupção ou irritação cutânea devido ao adesivo transdérmico, deve evitar-se a luz solar direta sobre a zona até que a pele se restabeleça, uma vez que a exposição pode provocar alterações na cor da pele.

No caso de se observar uma reação cutânea generalizada (p. ex. erupção alérgica, incluindo erupção eritematosa, macular, papular ou prurido) associada à utilização de Neupro, este deve ser suspenso.

Edema periférico

Em estudos clínicos em doentes com Parkinson a frequência específica de 6 meses para o edema periférico manteve-se a cerca de 4% durante todo o período de observação até 36 meses.

Reações adversas dopaminérgicas

A incidência de algumas reações adversas dopaminérgicas, tais como alucinações, discinesia e edema periférico, é geralmente mais elevada quando o medicamento é administrado em combinação com levodopa, em doentes com Parkinson. Isto deve ser tido em consideração ao prescrever rotigotina.

Sensibilidade aos sulfitos

Neupro contém metabissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações de foro alérgico incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos com risco de vida, ou menos graves, em certas pessoas suscetíveis.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Como a rotigotina é um agonista da dopamina, presume-se que os antagonistas da dopamina, tais como os neurolépticos (p. ex. fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos) ou a metoclopramida, possam diminuir a eficácia de Neupro e a coadministração deve ser evitada. Devido a possíveis efeitos aditivos, recomenda-se precaução quando os doentes estiverem a tomar medicamentos sedativos ou outros depressores do SNC (sistema nervoso central) (p. ex. benzodiazepinas, antipsicóticos, antidepressivos) ou álcool em combinação com a rotigotina.

A coadministração de levodopa e carbidopa com rotigotina não teve qualquer efeito na farmacocinética da rotigotina e a rotigotina não teve qualquer efeito na farmacocinética de levodopa e carbidopa.

A coadministração de domperidona com rotigotina não teve efeito na farmacocinética da rotigotina.

A coadministração de omeprazol (inibidor do CYP2C19), em doses de 40 mg/dia, não teve efeito na farmacocinética e metabolismo da rotigotina, em voluntários saudáveis.

Neupro pode potenciar a reação adversa dopaminérgica da levodopa e pode causar e/ou exacerbar uma discinesia pré-existente, conforme descrito com outros agonistas da dopamina.

A coadministração de rotigotina (3 mg/24 h) não afetou a farmacodinâmica nem a farmacocinética dos contraceptivos orais (0,03 mg etinilestradiol, 0,15 mg levonorgestrel). Não foram investigadas outras formas de contraceção hormonal.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil, contraceção em mulheres

As mulheres em idade fértil devem utilizar contraceção eficaz para evitar a gravidez durante o tratamento com rotigotina.

Gravidez

Não há dados adequados resultantes da utilização de rotigotina em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos teratogênicos em ratos e coelhos, mas foi observada embriotoxicidade em ratos e ratinhos com doses maternotóxicas (ver secção 5.3). Desconhece-se qual o risco potencial para o ser humano. Rotigotina não deve ser utilizada durante a gravidez.

Amamentação

Como a rotigotina diminui a secreção de prolactina no ser humano, prevê-se que ocorra a inibição do aleitamento. Estudos em ratos demonstraram que a rotigotina e/ou o(s) seu(s) metabolito(s) são excretados no leite materno. Na ausência de dados em seres humanos, a amamentação deverá ser interrompida.

Fertilidade

Para obter informação sobre os estudos de fertilidade por favor consulte a secção 5.3.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A rotigotina pode ter efeitos consideráveis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes que estejam a ser tratados com rotigotina e apresentem sonolência e/ou episódios de sono repentino devem ser informados para não conduzirem ou participarem em atividades em que a vigilância diminuída os possa colocar a eles próprios ou aos outros em risco de ferimentos graves ou morte (p. ex. utilizar máquinas) até que esses episódios recorrentes e a sonolência tenham desaparecido (ver também secções 4.4 e 4.5).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Com base na análise de ensaios clínicos controlados por placebo reunidos, compreendendo um total de 1.307 doentes tratados com Neupro e 607 doentes tratados com placebo, 72,5% dos doentes com Neupro e 58,0% dos doentes com placebo relataram pelo menos uma reação adversa.

No início da terapêutica podem ocorrer reações adversas dopaminérgicas, tais como náuseas e vômitos. Estas são geralmente de intensidade ligeira ou moderada e transitórias mesmo se a terapêutica for continuada.

As reações adversas medicamentosas (RAMs) observadas em mais de 10% dos doentes tratados com o adesivo transdérmico Neupro são náuseas, vômitos, reações nos locais de aplicação, sonolência, tonturas e cefaleia.

Nos ensaios em que os locais de aplicação foram alternados tal como é considerado nas instruções fornecidas no RCM e no folheto informativo, 35,7% dos 830 doentes a utilizarem o adesivo transdérmico Neupro tiveram reações no local de aplicação. A maioria das reações no local de aplicação foi de intensidade ligeira a moderada, limitada às zonas de aplicação, e resultou na interrupção do tratamento com Neupro em apenas 4,3% de todos os doentes tratados com Neupro.

Tabela com lista de reações adversas

A tabela seguinte cobre as reações adversas medicamentosas do conjunto de estudos acima mencionados em doentes com doença de Parkinson e de experiência pós-comercialização. Em cada classe de sistemas de órgãos as reações adversas estão listadas por categorias de frequência (número expectável de doentes que apresentem a reação), utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados

disponíveis). Dentro de cada categoria da frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade, a qual pode incluir angiedema, edema da língua e edema labial		
Perturbações do foro psiquiátrico		Perturbações da percepção ^a (incluindo alucinações, alucinações visuais, alucinações auditivas, ilusões), insónia, perturbação do sono, pesadelos, sonhos anormais, perturbações do controlo dos impulsos ^{a,d} (incluindo jogo patológico, estereotipia/fascinação por movimentos repetitivos e mecânicos, abuso da comida/perturbação alimentar ^b , compras compulsivas ^c)	Ataques de sono/ataque súbito de sono, paranoia, perturbação de desejo sexual ^a (incluindo hiperssexualidade, líbido aumentada), estados de confusão, desorientação ^d , agitação ^d	Distúrbios psicóticos, perturbação obsessivo-compulsiva, comportamento agressivo/agressividade ^b , alucinações ^d , delirium ^d	Síndrome de desregulamento da dopamina ^c

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, tonturas, cefaleia	Perturbações da consciência NC ^a (incluindo síncope, síncope vasovagal, perda de consciência), discinesia, tonturas posturais, letargia		Convulsões	Síndrome da cabeça caída ^c
Afeções oculares			Visão turva, insuficiência visual, fotopsia		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens			
Cardiopatias		Palpitações	Fibrilhação auricular	Taquicardia supraventricular	
Vasculopatias		Hipotensão ortostática, hipertensão	Hipotensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Soluços			
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos	Obstipação, boca seca, dispepsia	Dor abdominal		Diarreia ^c
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Eritema, hiperidrose, prurido	Prurido generalizado, irritação cutânea, dermatite de contacto	Erupção cutânea generalizada	
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção erétil		

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de aplicação e instilação ^a (incluindo eritema, prurido, irritação, erupção cutânea, dermatite, vesículas, dor, eczema, inflamação, inchaço, descoloração, pápulas, esfoliação, urticária, hipersensibilidade)	Edema periférico, estados asténicos ^a (incluindo fadiga ^a , astenia, mal-estar geral)		Irritabilidade	
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição de peso	Enzimas hepáticas aumentadas (incluindo AST, ALT, Gama-GT), aumento de peso, frequência cardíaca aumentada, CPK aumentada ^d		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda			
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					Rabdomiólise ^c

^a Termo de nível alto (HLT)

^b Observado em estudos abertos

^c Observado no período pós-comercialização

^d Observado em 2011 em estudos controlados por placebo e com dupla-ocultação

Descrição de reações adversas selecionadas

Ataque súbito de sono e sonolência

A rotigotina tem sido associada a sonolência, incluindo sonolência diurna excessiva e episódios de ataque súbito de sono. Em casos isolados o ataque súbito de sono ocorreu durante a condução e resultou em acidentes de automóvel (ver também as secções 4.4 e 4.7).

Perturbações do controlo dos impulsos

Em doentes tratados com agonistas da dopamina, incluindo a rotigotina, poderá ocorrer jogo patológico, aumento da libido, hiperssexualidade, gastos ou compras compulsivos, abuso da comida e comer compulsivamente (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

As reações adversas mais prováveis são aquelas relacionadas com o perfil farmacodinâmico de um agonista da dopamina, incluindo náuseas, vômitos, hipotensão, movimentos involuntários, alucinações, confusão, convulsões e outros sinais de estimulação dopaminérgica central.

Tratamento

Não é conhecido um antídoto para a sobredosagem dos agonistas da dopamina. No caso de suspeita de sobredosagem, deve-se considerar a remoção do(s) adesivo(s) transdérmico(s), pois após remoção do(s) adesivo(s) a libertação de substância ativa é interrompida e os níveis plasmáticos de rotigotina diminuem rapidamente. O doente deve ser monitorizado atentamente, incluindo a frequência cardíaca, o ritmo cardíaco e a pressão arterial.

O tratamento da sobredosagem pode exigir medidas gerais de suporte para manutenção dos sinais vitais. Não é expectável que a diálise seja benéfica, uma vez que a rotigotina não é eliminada por diálise.

Se for necessário descontinuar a rotigotina, esta descontinuação deverá ser feita de forma gradual para prevenir a síndrome neuroléptica maligna.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.5.2 Dopaminomiméticos; código ATC: N04BC09.

A rotigotina é um agonista da dopamina do tipo não ergolínico para o tratamento de sinais e sintomas da doença de Parkinson e Síndrome das Pernas Inquietas.

Mecanismo de ação

Julga-se que a rotigotina desencadeia o seu efeito benéfico na doença de Parkinson através da ativação dos recetores D₃, D₂ e D₁ do putamen-núcleo caudado no cérebro.

O mecanismo de ação preciso da rotigotina na Síndrome das Pernas Inquietas é desconhecido. Pensa-se que a rotigotina pode exercer a sua atividade principalmente via recetores da dopamina.

Efeitos farmacodinâmicos

Relativamente à atividade funcional a nível dos vários subtipos de recetor e à sua distribuição a nível cerebral, a rotigotina é um agonista dos recetores D₂ e D₃, atuando também a nível dos recetores D₁, D₄, e D₅. Em recetores não-dopaminérgicos, a rotigotina apresentou antagonismo nos recetores alpha2B e agonismo nos recetores 5HT1A, mas nenhuma atividade nos recetores 5HT2B.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia da rotigotina no tratamento dos sinais e dos sintomas da doença de Parkinson idiopática foi avaliada num programa multinacional de desenvolvimento de fármacos consistindo em quatro estudos principais, paralelos, randomizados, de dupla ocultação e controlados com placebo e três estudos para investigação de aspetos específicos da doença de Parkinson.

Dois ensaios principais (SP512 Parte I e SP513 Parte I) de investigação da eficácia da rotigotina no tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática foram realizados em doentes que não estavam a receber uma terapêutica concomitante com agonistas da dopamina e sem terapêutica prévia de levodopa ou que receberam um tratamento de levodopa com duração ≤ 6 meses. A avaliação do resultado principal foi a pontuação da componente das Atividades Diárias (ADL) (Parte II) somada à componente Exame Motor (Parte III) da Escala Unificada de Classificação da Doença de Parkinson (UPDRS).

A eficácia foi determinada pela resposta do doente à terapêutica em termos de melhoria do respondedor e dos pontos absolutos nas pontuações das ADL e do Exame Motor combinados (UPDRS partes II+III).

No estudo com dupla ocultação SP512 Parte I, 177 doentes receberam rotigotina e 96 doentes receberam placebo. Os doentes foram titulados para a sua dose ótima de rotigotina ou placebo em incrementos semanais de 2 mg/24 h, iniciando com 2 mg/24 h até à dose máxima de 6 mg/24 h. Os doentes em cada grupo de tratamento foram mantidos com a sua dose ótima durante 6 meses. No final do tratamento de manutenção em 91% dos doentes no grupo em que se administrou rotigotina, a dose ótima era a dose máxima permitida, isto é 6 mg/24 h. Uma melhoria de 20% foi observada em 48% dos doentes a receberem rotigotina e em 19% dos doentes a receberem placebo (diferença 29% IC_{95%} 18%; 39%, p<0,0001). Com rotigotina, a melhoria média na pontuação da UPDRS (Partes II+III) foi de -3,98 pontos (início de estudo 29,9 pontos), enquanto no grupo tratado com placebo foi observado um agravamento de 1,31 pontos (início de estudo 30,0 pontos). A diferença foi de 5,28 pontos e estatisticamente significativa (p<0,0001).

No estudo com dupla ocultação SP513 Parte I, 213 doentes receberam rotigotina, 227 doentes receberam ropinirol e 117 doentes receberam placebo. Os doentes foram titulados para a sua dose ótima de rotigotina em incrementos semanais de 2 mg/24 h, começando com 2 mg/24 h até à dose máxima de 8 mg/24 h durante 4 semanas. No grupo de ropinirol, os doentes foram titulados para a sua dose ótima até um máximo de 24 mg/dia durante 13 semanas. Os doentes em cada grupo de tratamento foram mantidos com a sua dose ótima durante 6 meses.

No final do tratamento de manutenção em 92% dos doentes no grupo em que se administrou rotigotina a dose ótima era a dose máxima permitida, isto é 8 mg/24 h. Uma melhoria de 20% foi observada em 52% dos doentes a receberem rotigotina, 68% dos doentes a receberem ropinirol e 30% dos doentes a receberem placebo (diferença de rotigotina *versus* placebo 21,7%; IC_{95%} 11,1%; 32,4%, diferença de ropinirol *versus* placebo 38,4%; IC_{95%} 28,1%; 48,6%, diferença de ropinirol *versus* rotigotina 16,6%; IC_{95%}, 7,6%; 25,7%). A melhoria média na pontuação da UPDRS (Partes II+III) foi de 6,83 pontos

(início de estudo 33,2 pontos) no grupo em que se administrou rotigotina; 10,78 pontos no grupo em que se administrou ropinirol (início de estudo 32,2 pontos) e 2,33 pontos no grupo em que se administrou placebo (início de estudo 31,3 pontos). Todas as diferenças entre os tratamentos ativos e o placebo foram estatisticamente significativas. Neste estudo, foi demonstrada a não inferioridade da rotigotina em relação ao ropinirol.

Num estudo subsequente aberto (SP824), multicêntrico, multinacional, foi estudada a tolerabilidade da mudança imediata do ropinirol, pramipexol ou cabergolina para o adesivo transdérmico de rotigotina e os seus efeitos nos sintomas de doentes com doença de Parkinson idiopática. 116 doentes foram sujeitos à substituição da terapêutica oral anterior para receber até 8 mg/24 h de rotigotina, dos quais 47 tinham sido tratados com ropinirol até 9 mg/dia, 47 tinham sido tratados com pramipexol até 2 mg/dia e 22 tinham sido tratados com cabergolina até 3 mg/dia. A mudança para a rotigotina foi possível, sendo o ajuste da dose necessário em apenas 2 doentes para a substituição do ropinirol, 5 doentes do pramipexol e 4 doentes da cabergolina. As melhorias foram observadas na pontuação da UPDRS (Partes I-IV). O perfil de segurança não foi diferente do observado nos estudos anteriores.

Num estudo aberto aleatorizado (SP825) em doentes em estádios precoces da doença de Parkinson, 25 doentes foram aleatorizados para o tratamento com rotigotina e 26 para o ropinirol. Em ambos os braços as doses de tratamento foram tituladas até à dose ótima ou máxima de 8 mg/24 h ou 9 mg/dia, respetivamente. Ambos os tratamentos evidenciaram melhorias na função motora matinal e no sono. Os sintomas motores (UPDRS, Parte III) melhoraram em $6,3 \pm 1,3$ pontos nos doentes tratados com rotigotina e $5,9 \pm 1,3$ pontos no grupo com o tratamento com ropinirol após 4 semanas de manutenção. O sono (PDSS) melhorou $4,1 \pm 13,8$ pontos nos doentes tratados com rotigotina e $2,5 \pm 13,5$ pontos nos doentes tratados com ropinirol. O perfil de segurança foi comparável, com a exceção de reações no local de aplicação.

Nos estudos SP824 e SP825 realizados desde o ensaio comparativo inicial, foi demonstrado que a rotigotina e o ropinirol em doses equivalentes têm uma eficácia comparável.

Foram realizados dois ensaios principais adicionais (SP650DB e SP515) em doentes que estavam a receber terapêutica concomitante com L-dopa. A avaliação do resultado principal foi a redução no tempo “off” (horas). A eficácia foi determinada pela resposta do doente à terapêutica em termos de melhoria do respondedor e melhoria absoluta no tempo passado em “off”.

No estudo com dupla ocultação SP650DB, 113 doentes receberam rotigotina até à dose máxima de 8 mg/24 h, 109 doentes receberam rotigotina até à dose máxima de 12 mg/24 h e 119 doentes receberam placebo. Os doentes foram titulados para a sua dose ótima de rotigotina ou placebo em incrementos semanais de 2 mg/24 h, iniciando com 4 mg/24 h. Os doentes em cada grupo de tratamento foram mantidos com a sua dose ótima durante 6 meses. No final do tratamento de manutenção foi observada uma melhoria de pelo menos 30% em 57% e 55% dos doentes a receberem rotigotina 8 mg/24 h e 12 mg/24 h, respetivamente, e em 34% dos doentes a receberem placebo (diferenças 22% e 21%, respetivamente, IC_{95%} 10%; 35% e 8%; 33%, respetivamente, $p < 0,001$ para ambos os grupos de rotigotina). Com rotigotina, as reduções médias no tempo “off” foram de 2,7 e 2,1 horas, respetivamente, enquanto no grupo tratado com placebo foi observada uma redução de 0,9 horas. As diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$ e $p = 0,003$, respetivamente).

No estudo com dupla ocultação SP515, 201 doentes receberam rotigotina, 200 doentes receberam pramipexol e 100 doentes receberam placebo. Os doentes foram titulados para a sua dose ótima de rotigotina em incrementos semanais de 2 mg/24 h, iniciando com 4 mg/24 h até à dose máxima de 16 mg/24 h. No grupo de pramipexol, os doentes receberam 0,375 mg na primeira semana, 0,75 mg na segunda semana e foram ainda titulados em incrementos semanais de 0,75 mg para a sua dose ótima até ao máximo de 4,5 mg/dia. Os doentes em cada grupo de tratamento foram mantidos durante 4 meses.

No final do tratamento de manutenção foi observada uma melhoria de pelo menos 30% em 60% dos doentes a receberem rotigotina, 67% dos doentes a receberem pramipexol e 35% dos doentes a receberem placebo (diferenças de rotigotina *versus* placebo 25%; IC_{95%} 13%; 36%, diferença de pramipexol *versus* placebo 32% IC_{95%} 21%; 43%, diferença de pramipexol *versus* rotigotina 7%; IC_{95%}

-2%; 17%). A redução média no tempo “off” foi de 2,5 horas no grupo em que se administrou rotigotina; de 2,8 horas no grupo em que se administrou pramipexol e de 0,9 horas no grupo em que se administrou placebo. Todas as diferenças entre os tratamentos ativos e placebo foram estatisticamente significativas.

Um outro estudo multinacional com dupla ocultação (SP889) foi realizado em 287 doentes com doença de Parkinson num estágio precoce ou avançado que apresentavam controlo insatisfatório dos sintomas motores matinais. 81,5% destes doentes foram submetidos a uma terapêutica concomitante com levodopa. 190 doentes receberam rotigotina e 97 placebo. Foi titulada a dose ótima de rotigotina ou placebo nos doentes, com incrementos semanais de 2 mg/24 h a começar com 2 mg/24 h até uma dose máxima de 16 mg/24 h durante 8 semanas, seguido por um período de manutenção de 4 semanas. A função motora matinal, avaliada por UPDRS parte III, e alterações no sono noturno, medidas pela escala modificada de sono da Doença de Parkinson (PDSS-2), foram resultados coprimários. No final do período de manutenção, a avaliação média da UPDRS parte III foi melhorada em 7,0 pontos nos doentes tratados com rotigotina (linha basal 29,6) e em 3,9 pontos no grupo placebo (linha basal 32,0). As melhorias na avaliação média total do PDSS-2 foi de 5,9 (rotigotina, linha basal 19,3) e 1,9 pontos (placebo, linha basal 20,5). As diferenças de tratamento para as variáveis coprimárias foram estatisticamente significativas ($p=0,0002$ e $p<0,0001$).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a aplicação, a rotigotina é continuamente libertada pelo adesivo transdérmico e absorvida através da pele. As concentrações de estado estacionário são alcançadas após um ou dois dias de aplicação do adesivo e são mantidas a um nível estável através da aplicação de uma vez ao dia, sendo o adesivo usado durante 24 horas. As concentrações plasmáticas da rotigotina aumentam proporcionalmente à dose num intervalo de doses de 1 mg/24 h a 24 mg/24 h.

Aproximadamente 45% da substância ativa no adesivo transdérmico é libertada na pele durante 24 horas. A biodisponibilidade absoluta após a aplicação transdérmica é de aproximadamente 37%.

Alternar o local de aplicação do adesivo pode resultar em diferenças diárias nos níveis plasmáticos. As diferenças na biodisponibilidade da rotigotina variam entre 2% (braço *versus* flanco) e 46% (ombro *versus* coxa). Contudo, não existe indicação de um impacto relevante no resultado clínico.

Distribuição

A ligação *in vitro* da rotigotina às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 92%. O volume de distribuição aparente no ser humano é de aproximadamente 84 l/kg.

Biotransformação

A rotigotina é metabolizada em grande extensão, tanto por N-desalquilação, como por conjugação direta e secundária. Resultados *in vitro* indicam que isoformas do CYP diferentes podem catalisar a N-desalquilação da rotigotina. Os metabolitos principais são os sulfatos e os conjugados de glucoronido da substância-mãe, assim como os metabolitos da N-desalquilação biologicamente inativos.

A informação sobre metabolitos está incompleta.

Eliminação

Aproximadamente 71% da dose de rotigotina é excretada na urina e uma parte menor de cerca de 23% é excretada nas fezes.

A depuração da rotigotina após a administração transdérmica é de aproximadamente 10 l/min e a sua semivida de eliminação global é de 5 a 7 horas. O perfil farmacocinético apresenta uma eliminação bifásica com um tempo de semivida inicial de cerca de 2 a 3 horas.

Como o adesivo é administrado transdermicamente, não é esperado um efeito dos alimentos ou de perturbações gastrointestinais.

Grupos especiais de doentes

Como a terapêutica com Neupro é iniciada com uma dose baixa e é gradualmente titulada de acordo com a tolerância clínica para obter um efeito terapêutico ótimo, o ajuste da dose com base no sexo, peso ou idade não é necessário.

Compromisso renal e hepático

Em doentes com compromisso hepático moderado ou com compromisso renal ligeiro a grave não foram observados aumentos relevantes dos níveis plasmáticos da rotigotina. Neupro não foi investigado em doentes com compromisso hepático grave.

Os níveis plasmáticos dos conjugados da rotigotina e dos seus metabolitos desalquilados aumentam com uma função renal comprometida. Contudo, a contribuição destes metabolitos para os efeitos clínicos é pouco provável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de dose repetida e de longo prazo, os efeitos principais foram associados aos efeitos farmacodinâmicos relacionados com o agonismo da dopamina e com a diminuição consequente da secreção de prolactina.

Após uma dose única de rotigotina, a ligação aos tecidos com melanina (ou seja, olhos) foi evidente no rato pigmentado e no macaco, mas foi lentamente depurada ao longo do período de observação de 14 dias.

A degeneração da retina foi observada por microscopia de transmissão, com uma dose equivalente a 2,8 vezes a dose humana máxima recomendada numa base mg/m² num estudo de três meses em ratos albinos. Os efeitos foram mais pronunciados nos ratos fêmea. Não foram efetuados estudos adicionais para a avaliação suplementar da patologia específica. A degeneração da retina não foi observada durante a avaliação histopatológica de retina dos olhos em qualquer dos estudos toxicológicos em qualquer das espécies utilizadas. É desconhecida a relevância destes resultados para o ser humano.

Num estudo de carcinogenicidade, os ratos machos desenvolveram tumores e hiperplasia de células de Leydig. Foram notados tumores malignos predominantemente no útero das fêmeas com dose média e alta. Estas alterações são efeitos bem conhecidos dos agonistas da dopamina em ratos após uma terapêutica de longo prazo e foram avaliados como não sendo relevantes para o ser humano.

Os efeitos da rotigotina na reprodução foram investigados em ratos, coelhos e ratinhos. A rotigotina não foi teratogénica em todas as três espécies, mas apresentou embriotoxicidade em ratos e cobaias com doses maternotóxicas. A rotigotina não influenciou a fertilidade masculina em ratos, mas reduziu claramente a fertilidade feminina em ratos e em ratinhos, devido aos efeitos nos níveis da prolactina serem particularmente significativos em roedores.

A rotigotina não induziu mutações genéticas no teste de Ames, mas demonstrou efeitos no ensaio *in vitro* de linfoma no rato com ativação metabólica e efeitos mais fracos sem ativação metabólica. Este efeito mutagénico pode ser atribuído a um efeito clastogénico da rotigotina. Este efeito não foi confirmado *in vivo* no teste de micronúcleo no rato e no teste da síntese não programada de ADN no rato (UDS). Como ocorria mais ou menos em paralelo com uma diminuição do crescimento total relativo das células, pode estar relacionado com um efeito citotóxico do composto. Por isso, desconhece-se a relevância do teste positivo de mutagenicidade *in vitro*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Camada de suporte

Película de poliéster, siliconada, aluminizada, revestida a cor com uma camada pigmentada (dióxido de titânio (E171), pigmento amarelo 95, pigmento vermelho 166) e com impressão (pigmento vermelho 144, pigmento amarelo 95, pigmento preto 7).

Camada de matriz autoadesiva

Poli(dimetilsiloxano, trimetilsilil silicato)-copolimerizado,
Povidona K 90,
Metabissulfito de sódio (E223),
Palmitato de ascorbilo (E304) e
DL- α -tocoferol (E307).

Revestimento de proteção

Película transparente de poliéster revestida com fluoropolímero.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saqueta destacável em embalagem de plástico. Um lado é composto por um copolímero de etileno (camada mais interior), uma folha de alumínio, película de polietileno de baixa densidade e papel, o outro lado é composto por polietileno (camada mais interior), alumínio, copolímero de etileno e papel.

A embalagem contém 7, 14, 28, 30 ou 84 (embalagem múltipla com 3 embalagens de 28) adesivos transdérmicos, selados individualmente em saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Após a utilização, o adesivo transdérmico ainda contém substância ativa. Após a remoção, o adesivo utilizado deve ser dobrado ao meio, com o lado adesivo para dentro, de modo a que a camada de matriz não fique exposta, colocado na saqueta original e eliminado. Os adesivos utilizados ou não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos à farmácia.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neupro 4 mg/24 h adesivo transdérmico
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

Neupro 6 mg/24 h adesivo transdérmico

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

Neupro 8 mg/24 h adesivo transdérmico

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de fevereiro de 2006

Data da última renovação: 22 de janeiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Neupro
2 mg/24 h
4 mg/24 h
6 mg/24 h
8 mg/24 h
Adesivo transdérmico

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Neupro 2 mg/24 h adesivo transdérmico
Cada adesivo liberta 2 mg de rotigotina durante 24 horas. Cada adesivo de 10 cm² contém 4,5 mg de rotigotina.

Neupro 4 mg/24 h adesivo transdérmico
Cada adesivo liberta 4 mg de rotigotina durante 24 horas. Cada adesivo de 20 cm² contém 9,0 mg de rotigotina.

Neupro 6 mg/24 h adesivo transdérmico
Cada adesivo liberta 6 mg de rotigotina durante 24 horas. Cada adesivo de 30 cm² contém 13,5 mg de rotigotina.

Neupro 8 mg/24 h adesivo transdérmico
Cada adesivo liberta 8 mg de rotigotina durante 24 horas. Cada adesivo de 40 cm² contém 18,0 mg de rotigotina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Adesivo transdérmico.
Fino, do tipo matriz, de forma quadrada com cantos arredondados, consistindo em três camadas. O exterior da camada de suporte é de cor castanha dourada com a impressão de “Neupro 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h ou 8 mg/24 h”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Neupro destina-se ao tratamento de sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática em fase inicial como monoterapia (ou seja, sem levodopa) ou em combinação com levodopa durante o curso da doença, até às fases tardias quando o efeito da levodopa se dissipa ou se torna inconsistente e ocorrem flutuações do efeito terapêutico (flutuações de fim de dose ou “on-off”).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As recomendações de dose são feitas em dose individual.

Posologia em doentes com doença de Parkinson em fase inicial:

Deve iniciar uma dose diária única de 2 mg/24 h e depois aumentar em incrementos semanais de 2 mg/24 h para uma dose eficaz até à dose máxima de 8 mg/24 h.

4 mg/24 h pode ser uma dose eficaz em alguns doentes. Para a maioria dos doentes, a dose eficaz é alcançada em 3 ou 4 semanas com doses de 6 mg/24 h ou 8 mg/24 h, respetivamente. A dose máxima é de 8 mg/24 h.

Posologia em doentes com doença de Parkinson em estado avançado com flutuações:

Deve iniciar uma dose diária única de 4 mg/24 h e depois aumentar em incrementos semanais de 2 mg/24 h para uma dose eficaz até à dose máxima de 16 mg/24 h.

4 mg/24 h ou 6 mg/24 h podem ser doses eficazes em alguns doentes. Para a maioria dos doentes, a dose eficaz é alcançada em 3 a 7 semanas com doses de 8 mg/24 h até à dose máxima de 16 mg/24 h.

A embalagem de início de tratamento de Neupro contém 4 embalagens diferentes (uma para cada dosagem) com 7 adesivos cada, para as primeiras quatro semanas de terapêutica.

Dependendo da resposta do doente, pode não ser necessário efetuar todos os passos das doses seguintes ou podem ser necessárias embalagens adicionais para doses mais elevadas após a 4.^a semana, que não estão incluídas nesta embalagem.

No primeiro dia do tratamento, o doente inicia com Neupro 2 mg/24 h. Durante a segunda semana, o doente utiliza Neupro 4 mg/24 h. Durante a terceira semana, o doente utiliza Neupro 6 mg/24 h e durante a quarta semana Neupro 8 mg/24 h. As embalagens encontram-se marcadas com “Semana 1 (2, 3 ou 4)”.

Neupro é aplicado uma vez ao dia, devendo ser aplicado aproximadamente à mesma hora todos os dias. O adesivo transdérmico permanece na pele durante 24 horas e deverá ser substituído por um novo num local de aplicação diferente.

No caso do doente se esquecer de aplicar o adesivo transdérmico na hora habitual do dia ou se o adesivo se descolar, deve aplicar um novo adesivo transdérmico durante o resto do dia.

Interrupção do tratamento

Neupro deve ser interrompido gradualmente. A dose diária deve ser reduzida em quantidades de 2 mg/24 h com uma redução da dose preferencialmente dia sim, dia não, até à suspensão completa de Neupro (ver secção 4.4).

Populações especiais

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Aconselha-se cuidado no tratamento de doentes com compromisso hepático grave, que pode resultar numa depuração mais baixa da rotigotina. A rotigotina não foi investigada neste grupo de doentes. Pode ser necessária uma redução da dose no caso de agravamento do compromisso hepático.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a grave, incluindo aqueles que requerem diálise. Também pode ocorrer uma acumulação inesperada dos níveis de rotigotina com o agravamento agudo da função renal (ver secção 5.2).

População pediátrica

A utilização de Neupro na população pediátrica com doença de Parkinson não é significativa.

Modo de administração

O Neupro destina-se a aplicação transdérmica.

O adesivo transdérmico deve ser aplicado em pele limpa, seca, intacta e saudável na zona do abdómen, coxa, anca, flanco, ombro ou braço. Deve evitar a reaplicação no mesmo local num prazo de 14 dias. Neupro não deve ser colocado em pele vermelha, irritada ou lesada (ver secção 4.4).

Utilização e manuseamento

Cada adesivo transdérmico encontra-se embalado numa saqueta e deve ser aplicado diretamente após a abertura da saqueta. Metade do revestimento descartável deve ser removido e a parte adesiva deve ser aplicada e pressionada com firmeza na pele. De seguida, o adesivo é dobrado para trás e a segunda parte do revestimento descartável é removida. Não deve tocar no lado adesivo do adesivo. O adesivo deve ser pressionado com firmeza com a palma da mão durante cerca de 30 segundos, de modo a colar bem.

O adesivo não deve ser cortado em bocados.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Imagiologia por ressonância magnética ou cardioversão (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Se um doente de Parkinson não for suficientemente controlado durante o tratamento com rotigotina, a mudança para outro agonista da dopamina pode trazer benefícios adicionais (ver secção 5.1).

Imagiologia por ressonância magnética e cardioversão

A camada de suporte de Neupro contém alumínio. Neupro deve ser removido no caso de o doente ter de ser submetido a imagiologia por ressonância magnética (IRM) ou cardioversão de modo a evitar queimaduras cutâneas.

Hipotensão ortostática

Sabe-se que os agonistas da dopamina comprometem a regulação sistémica da pressão arterial, resultando em hipotensão postural/ortostática. Estes acontecimentos também têm sido observados durante o tratamento com rotigotina mas a incidência foi similar à observada em doentes tratados com placebo.

Recomenda-se a monitorização da pressão arterial, especialmente no início do tratamento, devido ao risco generalizado de hipotensão ortostática associada à terapêutica dopaminérgica.

Síncope

Tem sido observada síncope em ensaios clínicos com rotigotina mas numa taxa que foi similar à observada em doentes tratados com placebo. Em resultado da exclusão de doentes com doenças cardiovasculares com significado clínico, os doentes com doenças cardiovasculares devem ser questionados sobre os sintomas de síncope e pré-síncope.

Ataque súbito de sono e sonolência

A rotigotina tem sido associada a sonolência e a episódios de ataque súbito de sono. Foi observado ataque súbito de sono durante as atividades diárias, nalguns casos sem a consciência de quaisquer sinais de aviso. Os médicos devem reavaliar os doentes continuamente quanto a sonolência, visto os doentes poderem não a reconhecer até serem questionados diretamente. Devem ser cuidadosamente considerados a redução da dose ou o fim da terapêutica.

Perturbações do controlo dos impulsos e outras perturbações relacionadas

Os doentes devem ser vigiados com regularidade quanto ao desenvolvimento de perturbações do controlo dos impulsos e perturbações relacionadas, incluindo a síndrome de desregulação dopaminérgica. Os doentes e os seus cuidadores devem ser avisados que, em doentes tratados com agonistas da dopamina, incluindo a rotigotina, poderão ocorrer sintomas comportamentais de perturbações do controlo dos impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da libido, hiperssexualidade, gastos ou compras compulsivos, abuso da comida e comer compulsivamente. Em alguns doentes foi observada síndrome de desregulação dopaminérgica durante o tratamento com rotigotina. Se estes sintomas se desenvolverem, deverá ser ponderada a redução da dose ou a descontinuação gradual.

Síndrome neuroléptica maligna

Foram observados sintomas sugestivos de síndrome neuroléptica maligna com a suspensão abrupta da terapêutica dopaminérgica. Desta forma, é recomendado reduzir gradualmente o tratamento (ver secção 4.2).

Síndrome de abstinência de agonistas dopaminérgicos

Foram observados sintomas sugestivos de síndrome de abstinência de agonistas dopaminérgicos (por exemplo, dor, fadiga, depressão, transpiração e ansiedade) com a suspensão abrupta da terapêutica dopaminérgica, pelo que é recomendado reduzir gradualmente o tratamento (ver secção 4.2).

Pensamentos e comportamentos anormais

Foram observados pensamentos e comportamentos anormais e podem consistir numa variedade de manifestações incluindo ideação paranoide, ilusões, alucinações, confusão, comportamento tipo psicótico, desorientação, comportamento agressivo, agitação e delírio.

Complicações fibróticas

Foram observados casos de fibrose retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, espessamento pleural, pericardite e valvulopatia cardíaca em alguns doentes tratados com agentes dopaminérgicos derivados de ergotamina. Embora estas complicações possam desaparecer quando o fármaco é suspenso, a recuperação completa nem sempre ocorre. Apesar de se julgar que estas reações adversas estejam relacionadas com a estrutura de ergolina destes compostos, desconhece-se se outros agonistas da dopamina não derivados de ergotamina as podem provocar.

Neurolépticos

Os neurolépticos utilizados como antieméticos não devem ser administrados a doentes que estejam a tomar agonistas de dopamina (ver também a secção 4.5).

Monitorização oftalmológica

É recomendada a monitorização oftalmológica em intervalos regulares ou se ocorrerem anomalias da visão.

Aplicação de calor

O calor externo (luz solar excessiva, almofadas de aquecimento e outras fontes de calor tais como sauna ou banho quente) não deve ser aplicado à zona do adesivo.

Reações no local de aplicação

Podem ocorrer reações cutâneas no local de aplicação, que são habitualmente de intensidade ligeira ou moderada. Recomenda-se que o local de aplicação seja alterado diariamente (p. ex. do lado direito para o lado esquerdo e da parte superior do corpo para a parte inferior do corpo). Não se deve utilizar o mesmo local no espaço de 14 dias. No caso de ocorrerem reações no local de aplicação que durem mais do que alguns dias ou que sejam persistentes, se houver um aumento na gravidade ou se a reação cutânea alastrar para fora do local de aplicação, deve ser realizada uma avaliação da relação risco/benefício para cada doente.

No caso de existir uma erupção ou irritação cutânea devido ao adesivo transdérmico, deve evitar-se a luz solar direta sobre a zona até que a pele se restabeleça, uma vez que a exposição pode provocar alterações na cor da pele.

No caso de se observar uma reação cutânea generalizada (p. ex. erupção alérgica, incluindo erupção eritematosa, macular, papular ou prurido) associada à utilização de Neupro, este deve ser suspenso.

Edema periférico

Em estudos clínicos em doentes com Parkinson a frequência específica de 6 meses para o edema periférico manteve-se a cerca de 4% durante todo o período de observação até 36 meses.

Reações adversas dopaminérgicas

A incidência de algumas reações adversas dopaminérgicas, tais como alucinações, discinesia e edema periférico, é geralmente mais elevada quando o medicamento é administrado em combinação com levodopa, em doentes com Parkinson. Isto deve ser tido em consideração ao prescrever rotigotina.

Sensibilidade aos sulfitos

Neupro contém metabissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações de foro alérgico incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos com risco de vida, ou menos graves, em certas pessoas suscetíveis.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Como a rotigotina é um agonista da dopamina, presume-se que os antagonistas da dopamina, tais como os neurolépticos (p. ex. fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos) ou a metoclopramida, possam diminuir a eficácia de Neupro e a coadministração deve ser evitada. Devido a possíveis efeitos aditivos, recomenda-se precaução quando os doentes estiverem a tomar medicamentos sedativos ou outros depressores do SNC (sistema nervoso central) (p. ex. benzodiazepinas, antipsicóticos, antidepressivos) ou álcool em combinação com a rotigotina.

A coadministração de levodopa e carbidopa com rotigotina não teve qualquer efeito na farmacocinética da rotigotina e a rotigotina não teve qualquer efeito na farmacocinética de levodopa e carbidopa.

A coadministração de domperidona com rotigotina não teve efeito na farmacocinética da rotigotina.

A coadministração de omeprazol (inibidor do CYP2C19), em doses de 40 mg/dia, não teve efeito na farmacocinética e metabolismo da rotigotina, em voluntários saudáveis.

Neupro pode potenciar a reação adversa dopaminérgica da levodopa e pode causar e/ou exacerbar uma discinesia pré-existente, conforme descrito com outros agonistas da dopamina.

A coadministração de rotigotina (3 mg/24 h) não afetou a farmacodinâmica nem a farmacocinética dos contraceptivos orais (0,03 mg etinilestradiol, 0,15 mg levonorgestrel). Não foram investigadas outras formas de contraceção hormonal.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil, contraceção em mulheres

As mulheres em idade fértil devem utilizar contraceção eficaz para evitar a gravidez durante o tratamento com rotigotina.

Gravidez

Não há dados adequados resultantes da utilização de rotigotina em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos teratogénicos em ratos e coelhos, mas foi observada embriotoxicidade em ratos e ratinhos com doses maternotóxicas (ver secção 5.3). Desconhece-se qual o risco potencial para o ser humano. Rotigotina não deve ser utilizada durante a gravidez.

Amamentação

Como a rotigotina diminui a secreção de prolactina no ser humano, prevê-se que ocorra a inibição do aleitamento. Estudos em ratos demonstraram que a rotigotina e/ou o(s) seu(s) metabolito(s) são excretados no leite materno. Na ausência de dados em seres humanos, a amamentação deverá ser interrompida.

Fertilidade

Para obter informação sobre os estudos de fertilidade por favor consulte a secção 5.3.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A rotigotina pode ter efeitos consideráveis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes que estejam a ser tratados com rotigotina e apresentem sonolência e/ou episódios de sono repentino devem ser informados para não conduzirem ou participarem em atividades em que a vigilância diminuída os possa colocar a eles próprios ou aos outros em risco de ferimentos graves ou morte (p. ex. utilizar máquinas) até que esses episódios recorrentes e a sonolência tenham desaparecido (ver também secções 4.4 e 4.5).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Com base na análise de ensaios clínicos controlados por placebo reunidos, compreendendo um total de 1.307 doentes tratados com Neupro e 607 doentes tratados com placebo, 72,5% dos doentes com Neupro e 58,0% dos doentes com placebo relataram pelo menos uma reação adversa.

No início da terapêutica podem ocorrer reações adversas dopaminérgicas, tais como náuseas e vômitos. Estas são geralmente de intensidade ligeira ou moderada e transitórias mesmo se a terapêutica for continuada.

As reações adversas medicamentosas (RAMs) observadas em mais de 10% dos doentes tratados com o adesivo transdérmico Neupro são náuseas, vômitos, reações nos locais de aplicação, sonolência, tonturas e cefaleia.

Nos ensaios em que os locais de aplicação foram alternados tal como é considerado nas instruções fornecidas no RCM e no folheto informativo, 35,7% dos 830 doentes a utilizarem o adesivo transdérmico Neupro tiveram reações no local de aplicação. A maioria das reações no local de aplicação foi de intensidade ligeira a moderada, limitada às zonas de aplicação, e resultou na interrupção do tratamento com Neupro em apenas 4,3% de todos os doentes tratados com Neupro.

Tabela com lista de reações adversas

A tabela seguinte cobre as reações adversas medicamentosas do conjunto de estudos acima mencionados em doentes com doença de Parkinson e de experiência pós-comercialização. Em cada classe de sistemas de órgãos as reações adversas estão listadas por categorias de frequência (número expectável de doentes que apresentem a reação), utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria da frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade, a qual pode incluir angiedema, edema da língua e edema labial		
Perturbações do foro psiquiátrico		Perturbações da percepção ^a (incluindo alucinações, alucinações visuais, alucinações auditivas, ilusões), insónia, perturbação do sono, pesadelos, sonhos anormais, perturbações do controlo dos impulsos ^{a,d} (incluindo jogo patológico, estereotipia/fascinação por movimentos repetitivos e mecânicos, abuso da comida/perturbação alimentar ^b , compras compulsivas ^c)	Ataques de sono/ataque súbito de sono, paranoia, perturbação de desejo sexual ^a (incluindo hipersexualidade, líbido aumentada), estados de confusão, desorientação ^d , agitação ^d	Distúrbios psicóticos, perturbação obsessivo-compulsiva, comportamento agressivo/agressividade ^b , alucinações ^d , delirium ^d	Síndrome de desregulamentação da dopamina ^c
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, tonturas, cefaleia	Perturbações da consciência NC ^a (incluindo síncope,		Convulsões	Síndrome da cabeça caída ^c

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		síncope vasovagal, perda de consciência), discinesia, tonturas posturais, letargia			
Afeções oculares			Visão turva, insuficiência visual, fotopsia		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens			
Cardiopatias		Palpitações	Fibrilhação auricular	Taquicardia supraventricular	
Vasculopatias		Hipotensão ortostática, hipertensão	Hipotensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Soluços			
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos	Obstipação, boca seca, dispepsia	Dor abdominal		Diarreia ^e
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Eritema, hiperidrose, prurido	Prurido generalizado, irritação cutânea, dermatite de contacto	Erupção cutânea generalizada	
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção erétil		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de aplicação e instilação ^a (incluindo eritema, prurido, irritação, erupção cutânea, dermatite, vesículas, dor, eczema, inflamação,	Edema periférico, estados asténicos ^a (incluindo fadiga ^a , astenia, mal-estar geral)		Irritabilidade	

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
	inchaço, descoloração, pápulas, esfoliação, urticária, hipersensibilidade)				
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição de peso	Enzimas hepáticas aumentadas (incluindo AST, ALT, Gama-GT), aumento de peso, frequência cardíaca aumentada, CPK aumentada ^d		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda			
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					Rabdomiólise ^c

^a Termo de nível alto (HLT)

^b Observado em estudos abertos

^c Observado no período pós-comercialização

^d Observado em 2011 em estudos controlados por placebo e com dupla-ocultação

Descrição de reações adversas selecionadas

Ataque súbito de sono e sonolência

A rotigotina tem sido associada a sonolência, incluindo sonolência diurna excessiva e episódios de ataque súbito de sono. Em casos isolados o ataque súbito de sono ocorreu durante a condução e resultou em acidentes de automóvel (ver também as secções 4.4 e 4.7).

Perturbações do controlo dos impulsos

Em doentes tratados com agonistas da dopamina, incluindo a rotigotina, poderá ocorrer jogo patológico, aumento da líbido, hiperssexualidade, gastos ou compras compulsivos, abuso da comida e comer compulsivamente (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

As reações adversas mais prováveis são aquelas relacionadas com o perfil farmacodinâmico de um agonista da dopamina, incluindo náuseas, vômitos, hipotensão, movimentos involuntários, alucinações, confusão, convulsões e outros sinais de estimulação dopaminérgica central.

Tratamento

Não é conhecido um antídoto para a sobredosagem dos agonistas da dopamina. No caso de suspeita de sobredosagem, deve-se considerar a remoção do(s) adesivo(s) transdérmico(s), pois após remoção do(s) adesivo(s) a libertação de substância ativa é interrompida e os níveis plasmáticos de rotigotina diminuem rapidamente. O doente deve ser monitorizado atentamente, incluindo a frequência cardíaca, o ritmo cardíaco e a pressão arterial.

O tratamento da sobredosagem pode exigir medidas gerais de suporte para manutenção dos sinais vitais. Não é expectável que a diálise seja benéfica, uma vez que a rotigotina não é eliminada por diálise.

Se for necessário descontinuar a rotigotina, esta descontinuação deverá ser feita de forma gradual para prevenir a síndrome neuroléptica maligna.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.5.2 Dopaminomiméticos; código ATC: N04BC09.

A rotigotina é um agonista da dopamina do tipo não ergolínico para o tratamento de sinais e sintomas da doença de Parkinson e Síndrome das Pernas Inquietas.

Mecanismo de ação

Julga-se que a rotigotina desencadeia o seu efeito benéfico na doença de Parkinson através da ativação dos recetores D₃, D₂ e D₁ do putamen-núcleo caudado no cérebro.

O mecanismo de ação preciso da rotigotina na Síndrome das Pernas Inquietas é desconhecido. Pensa-se que a rotigotina pode exercer a sua atividade principalmente via recetores da dopamina.

Efeitos farmacodinâmicos

Relativamente à atividade funcional a nível dos vários subtipos de recetor e à sua distribuição a nível cerebral, a rotigotina é um agonista dos recetores D₂ e D₃, atuando também a nível dos recetores D₁, D₄, e D₅. Em recetores não-dopaminérgicos, a rotigotina apresentou antagonismo nos recetores alpha2B e agonismo nos recetores 5HT1A, mas nenhuma atividade nos recetores 5HT2B.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia da rotigotina no tratamento dos sinais e dos sintomas da doença de Parkinson idiopática foi avaliada num programa multinacional de desenvolvimento de fármacos consistindo em quatro estudos principais, paralelos, randomizados, de dupla ocultação e controlados com placebo e três estudos para investigação de aspetos específicos da doença de Parkinson.

Dois ensaios principais (SP512 Parte I e SP513 Parte I) de investigação da eficácia da rotigotina no tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática foram realizados em doentes que não estavam a receber uma terapêutica concomitante com agonistas da dopamina e sem terapêutica prévia de levodopa ou que receberam um tratamento de levodopa com duração ≤ 6 meses. A avaliação do resultado principal foi a pontuação da componente das Atividades Diárias (ADL) (Parte II) somada à componente Exame Motor (Parte III) da Escala Unificada de Classificação da Doença de Parkinson (UPDRS).

A eficácia foi determinada pela resposta do doente à terapêutica em termos de melhoria do responder e dos pontos absolutos nas pontuações das ADL e do Exame Motor combinados (UPDRS partes II+III).

No estudo com dupla ocultação SP512 Parte I, 177 doentes receberam rotigotina e 96 doentes receberam placebo. Os doentes foram titulados para a sua dose ótima de rotigotina ou placebo em incrementos semanais de 2 mg/24 h, iniciando com 2 mg/24 h até à dose máxima de 6 mg/24 h. Os doentes em cada grupo de tratamento foram mantidos com a sua dose ótima durante 6 meses. No final do tratamento de manutenção em 91% dos doentes no grupo em que se administrou rotigotina, a dose ótima era a dose máxima permitida, isto é 6 mg/24 h. Uma melhoria de 20% foi observada em 48% dos doentes a receberem rotigotina e em 19% dos doentes a receberem placebo (diferença 29% IC_{95%} 18%; 39%, $p < 0,0001$). Com rotigotina, a melhoria média na pontuação da UPDRS (Partes II+III) foi de -3,98 pontos (início de estudo 29,9 pontos), enquanto no grupo tratado com placebo foi observado um agravamento de 1,31 pontos (início de estudo 30,0 pontos). A diferença foi de 5,28 pontos e estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

No estudo com dupla ocultação SP513 Parte I, 213 doentes receberam rotigotina, 227 doentes receberam ropinirol e 117 doentes receberam placebo. Os doentes foram titulados para a sua dose ótima de rotigotina em incrementos semanais de 2 mg/24 h, começando com 2 mg/24 h até à dose máxima de 8 mg/24 h durante 4 semanas. No grupo de ropinirol, os doentes foram titulados para a sua dose ótima até um máximo de 24 mg/dia durante 13 semanas. Os doentes em cada grupo de tratamento foram mantidos com a sua dose ótima durante 6 meses. No final do tratamento de manutenção em 92% dos doentes no grupo em que se administrou rotigotina a dose ótima era a dose máxima permitida, isto é 8 mg/24 h. Uma melhoria de 20% foi observada em 52% dos doentes a receberem rotigotina, 68% dos doentes a receberem ropinirol e 30% dos doentes a receberem placebo (diferença de rotigotina *versus* placebo 21,7%; IC_{95%} 11,1%; 32,4%, diferença de ropinirol *versus* placebo 38,4%; IC_{95%} 28,1%; 48,6%, diferença de ropinirol *versus* rotigotina 16,6%; IC_{95%} 7,6%; 25,7%). A melhoria média na pontuação da UPDRS (Partes II+III) foi de 6,83 pontos (início de estudo 33,2 pontos) no grupo em que se administrou rotigotina; 10,78 pontos no grupo em que se administrou ropinirol (início de estudo 32,2 pontos) e 2,33 pontos no grupo em que se administrou placebo (início de estudo 31,3 pontos). Todas as diferenças entre os tratamentos ativos e o placebo foram estatisticamente significativas. Neste estudo, foi demonstrada a não inferioridade da rotigotina em relação ao ropinirol.

Num estudo subsequente aberto (SP824), multicêntrico, multinacional, foi estudada a tolerabilidade da mudança imediata do ropinirol, pramipexol ou cabergolina para o adesivo transdérmico de rotigotina e os seus efeitos nos sintomas de doentes com doença de Parkinson idiopática. 116 doentes foram sujeitos à substituição da terapêutica oral anterior para receber até 8 mg/24 h de rotigotina, dos quais 47 tinham sido tratados com ropinirol até 9 mg/dia, 47 tinham sido tratados com pramipexol até 2 mg/dia e 22 tinham sido tratados com cabergolina até 3 mg/dia. A mudança para a rotigotina foi possível, sendo o ajuste da dose necessário em apenas 2 doentes para a substituição do ropinirol, 5 doentes do pramipexol e 4 doentes da cabergolina. As melhorias foram observadas na pontuação da UPDRS (Partes I-IV). O perfil de segurança não foi diferente do observado nos estudos anteriores.

Num estudo aberto aleatorizado (SP825) em doentes em estádios precoces da doença de Parkinson, 25 doentes foram aleatorizados para o tratamento com rotigotina e 26 para o ropinirol. Em ambos os braços as doses de tratamento foram tituladas até à dose ótima ou máxima de 8 mg/24 h ou 9 mg/dia, respetivamente. Ambos os tratamentos evidenciaram melhorias na função motora matinal e no sono. Os sintomas motores (UPDRS, Parte III) melhoraram em $6,3 \pm 1,3$ pontos nos doentes tratados com rotigotina e $5,9 \pm 1,3$ pontos no grupo com o tratamento com ropinirol após 4 semanas de manutenção. O sono (PDSS) melhorou $4,1 \pm 13,8$ pontos nos doentes tratados com rotigotina e $2,5 \pm 13,5$ pontos nos doentes tratados com ropinirol. O perfil de segurança foi comparável, com a exceção de reações no local de aplicação.

Nos estudos SP824 e SP825 realizados desde o ensaio comparativo inicial, foi demonstrado que a rotigotina e o ropinirol em doses equivalentes têm uma eficácia comparável.

Foram realizados dois ensaios principais adicionais (SP650DB e SP515) em doentes que estavam a receber terapêutica concomitante com L-dopa. A avaliação do resultado principal foi a redução no tempo “off” (horas). A eficácia foi determinada pela resposta do doente à terapêutica em termos de melhoria do respondedor e melhoria absoluta no tempo passado em “off”.

No estudo com dupla ocultação SP650DB, 113 doentes receberam rotigotina até à dose máxima de 8 mg/24 h, 109 doentes receberam rotigotina até à dose máxima de 12 mg/24 h e 119 doentes receberam placebo. Os doentes foram titulados para a sua dose ótima de rotigotina ou placebo em incrementos semanais de 2 mg/24 h, iniciando com 4 mg/24 h. Os doentes em cada grupo de tratamento foram mantidos com a sua dose ótima durante 6 meses. No final do tratamento de manutenção foi observada uma melhoria de pelo menos 30% em 57% e 55% dos doentes a receberem rotigotina 8 mg/24 h e 12 mg/24 h, respetivamente, e em 34% dos doentes a receberem placebo (diferenças 22% e 21%, respetivamente, IC_{95%} 10%; 35% e 8%; 33%, respetivamente, $p < 0,001$ para ambos os grupos de rotigotina). Com rotigotina, as reduções médias no tempo “off” foram de 2,7 e 2,1 horas, respetivamente, enquanto no grupo tratado com placebo foi observada uma redução de 0,9 horas. As diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$ e $p = 0,003$, respetivamente).

No estudo com dupla ocultação SP515, 201 doentes receberam rotigotina, 200 doentes receberam pramipexol e 100 doentes receberam placebo. Os doentes foram titulados para a sua dose ótima de rotigotina em incrementos semanais de 2 mg/24 h, iniciando com 4 mg/24 h até à dose máxima de 16 mg/24 h. No grupo de pramipexol, os doentes receberam 0,375 mg na primeira semana, 0,75 mg na segunda semana e foram ainda titulados em incrementos semanais de 0,75 mg para a sua dose ótima até ao máximo de 4,5 mg/dia. Os doentes em cada grupo de tratamento foram mantidos durante 4 meses.

No final do tratamento de manutenção foi observada uma melhoria de pelo menos 30% em 60% dos doentes a receberem rotigotina, 67% dos doentes a receberem pramipexol e 35% dos doentes a receberem placebo (diferenças de rotigotina *versus* placebo 25%; IC_{95%} 13%; 36%, diferença de pramipexol *versus* placebo 32% IC_{95%} 21%; 43%, diferença de pramipexol *versus* rotigotina 7%; IC_{95%} -2%; 17%). A redução média no tempo “off” foi de 2,5 horas no grupo em que se administrou rotigotina; de 2,8 horas no grupo em que se administrou pramipexol e de 0,9 horas no grupo em que se administrou placebo. Todas as diferenças entre os tratamentos ativos e placebo foram estatisticamente significativas.

Um outro estudo multinacional com dupla ocultação (SP889) foi realizado em 287 doentes com doença de Parkinson num estágio precoce ou avançado que apresentavam controlo insatisfatório dos sintomas motores matinais. 81,5% destes doentes foram submetidos a uma terapêutica concomitante com levodopa. 190 doentes receberam rotigotina e 97 placebo. Foi titulada a dose ótima de rotigotina ou placebo nos doentes, com incrementos semanais de 2 mg/24 h a começar com 2 mg/24 h até uma dose máxima de 16 mg/24 h durante 8 semanas, seguido por um período de manutenção de 4 semanas. A função motora matinal, avaliada por UPDRS parte III, e alterações no sono noturno, medidas pela escala modificada de sono da Doença de Parkinson (PDSS-2), foram resultados coprimários. No final do período de manutenção, a avaliação média da UPDRS parte III foi melhorada em 7,0 pontos nos doentes tratados com rotigotina (linha basal 29,6) e em 3,9 pontos no grupo placebo (linha basal 32,0). As melhorias na avaliação média total do PDSS-2 foi de 5,9 (rotigotina, linha basal 19,3) e 1,9 pontos

(placebo, linha basal 20,5). As diferenças de tratamento para as variáveis coprimárias foram estatisticamente significativas ($p=0,0002$ e $p<0,0001$).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a aplicação, a rotigotina é continuamente libertada pelo adesivo transdérmico e absorvida através da pele. As concentrações de estado estacionário são alcançadas após um ou dois dias de aplicação do adesivo e são mantidas a um nível estável através da aplicação de uma vez ao dia, sendo o adesivo usado durante 24 horas. As concentrações plasmáticas da rotigotina aumentam proporcionalmente à dose num intervalo de doses de 1 mg/24 h a 24 mg/24 h.

Aproximadamente 45% da substância ativa no adesivo transdérmico é libertada na pele durante 24 horas. A biodisponibilidade absoluta após a aplicação transdérmica é de aproximadamente 37%.

Alternar o local de aplicação do adesivo pode resultar em diferenças diárias nos níveis plasmáticos. As diferenças na biodisponibilidade da rotigotina variam entre 2% (braço *versus* flanco) e 46% (ombro *versus* coxa). Contudo, não existe indicação de um impacto relevante no resultado clínico.

Distribuição

A ligação *in vitro* da rotigotina às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 92%. O volume de distribuição aparente no ser humano é de aproximadamente 84 l/kg.

Biotransformação

A rotigotina é metabolizada em grande extensão, tanto por N-desalquilação, como por conjugação direta e secundária. Resultados *in vitro* indicam que isoformas do CYP diferentes podem catalisar a N-desalquilação da rotigotina. Os metabolitos principais são os sulfatos e os conjugados de glucoronido da substância-mãe, assim como os metabolitos da N-desalquilação biologicamente inativos. A informação sobre metabolitos está incompleta.

Eliminação

Aproximadamente 71% da dose de rotigotina é excretada na urina e uma parte menor de cerca de 23% é excretada nas fezes.

A depuração da rotigotina após a administração transdérmica é de aproximadamente 10 l/min e a sua semivida de eliminação global é de 5 a 7 horas. O perfil farmacocinético apresenta uma eliminação bifásica com um tempo de semivida inicial de cerca de 2 a 3 horas.

Como o adesivo é administrado transdermicamente, não é esperado um efeito dos alimentos ou de perturbações gastrointestinais.

Grupos especiais de doentes

Como a terapêutica com Neupro é iniciada com uma dose baixa e é gradualmente titulada de acordo com a tolerância clínica para obter um efeito terapêutico ótimo, o ajuste da dose com base no sexo, peso ou idade não é necessário.

Compromisso renal e hepático

Em doentes com compromisso hepático moderado ou com compromisso renal ligeiro a grave não foram observados aumentos relevantes dos níveis plasmáticos da rotigotina. Neupro não foi investigado em doentes com compromisso hepático grave.

Os níveis plasmáticos dos conjugados da rotigotina e dos seus metabolitos desalquilados aumentam com uma função renal comprometida. Contudo, a contribuição destes metabolitos para os efeitos clínicos é pouco provável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de dose repetida e de longo prazo, os efeitos principais foram associados aos efeitos farmacodinâmicos relacionados com o agonismo da dopamina e com a diminuição consequente da secreção de prolactina.

Após uma dose única de rotigotina, a ligação aos tecidos com melanina (ou seja, olhos) foi evidente no rato pigmentado e no macaco, mas foi lentamente depurada ao longo do período de observação de 14 dias.

A degeneração da retina foi observada por microscopia de transmissão, com uma dose equivalente a 2,8 vezes a dose humana máxima recomendada numa base mg/m² num estudo de três meses em ratos albinos. Os efeitos foram mais pronunciados nos ratos fêmea. Não foram efetuados estudos adicionais para a avaliação suplementar da patologia específica. A degeneração da retina não foi observada durante a avaliação histopatológica de rotina dos olhos em qualquer dos estudos toxicológicos em qualquer das espécies utilizadas. É desconhecida a relevância destes resultados para o ser humano.

Num estudo de carcinogenicidade, os ratos machos desenvolveram tumores e hiperplasia de células de Leydig. Foram notados tumores malignos predominantemente no útero das fêmeas com dose média e alta. Estas alterações são efeitos bem conhecidos dos agonistas da dopamina em ratos após uma terapêutica de longo prazo e foram avaliados como não sendo relevantes para o ser humano.

Os efeitos da rotigotina na reprodução foram investigados em ratos, coelhos e ratinhos. A rotigotina não foi teratogénica em todas as três espécies, mas apresentou embriotoxicidade em ratos e cobaias com doses maternotóxicas. A rotigotina não influenciou a fertilidade masculina em ratos, mas reduziu claramente a fertilidade feminina em ratos e em ratinhos, devido aos efeitos nos níveis da prolactina serem particularmente significativos em roedores.

A rotigotina não induziu mutações genéticas no teste de Ames, mas demonstrou efeitos no ensaio *in vitro* de linfoma no rato com ativação metabólica e efeitos mais fracos sem ativação metabólica. Este efeito mutagénico pode ser atribuído a um efeito clastogénico da rotigotina. Este efeito não foi confirmado *in vivo* no teste de micronúcleo no rato e no teste da síntese não programada de ADN no rato (UDS). Como ocorria mais ou menos em paralelo com uma diminuição do crescimento total relativo das células, pode estar relacionado com um efeito citotóxico do composto. Por isso, desconhece-se a relevância do teste positivo de mutagenicidade *in vitro*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Camada de suporte

Película de poliéster, siliconada, aluminizada, revestida a cor com uma camada pigmentada (dióxido de titânio (E171), pigmento amarelo 95, pigmento vermelho 166) e com impressão (pigmento vermelho 144, pigmento amarelo 95, pigmento preto 7).

Camada de matriz autoadesiva

Poli(dimetilsiloxano, trimetilsilil silicato)-copolimerizado,
Povidona K 90,
Metabissulfito de sódio (E223),
Palmitato de ascorbilo (E304) e
DL- α -tocoferol (E307).

Revestimento de proteção

Película transparente de poliéster revestida com fluoropolímero.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saqueta destacável em embalagem de cartão. Um lado é composto por um copolímero de etileno (camada mais interior), uma folha de alumínio, película de polietileno de baixa densidade e papel, o outro lado é composto por polietileno (camada mais interior), alumínio, copolímero de etileno e papel.

A embalagem de início de tratamento contém 28 adesivos transdérmicos em 4 embalagens com 7 adesivos de 2 mg, 4 mg, 6 mg e 8 mg cada, selados individualmente em saquetas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Após a utilização, o adesivo transdérmico ainda contém substância ativa. Após a remoção, o adesivo utilizado deve ser dobrado ao meio, com o lado adesivo para dentro, de modo a que a camada de matriz não fique exposta, colocado na saqueta original e eliminado. Os adesivos utilizados ou não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos à farmácia.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/331/013

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de fevereiro de 2006
Data da última renovação: 22 de janeiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.