

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Neupro 4 mg/24 h dispositif transdermique
Neupro 6 mg/24 h dispositif transdermique
Neupro 8 mg/24 h dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Neupro 4 mg/24 h dispositif transdermique

Chaque dispositif transdermique libère 4 mg de rotigotine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 20 cm² contient 9,0 mg de rotigotine.

Neupro 6 mg/24 h dispositif transdermique

Chaque dispositif transdermique libère 6 mg de rotigotine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 30 cm² contient 13,5 mg de rotigotine.

Neupro 8 mg/24 h dispositif transdermique

Chaque dispositif transdermique libère 8 mg de rotigotine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 40 cm² contient 18,0 mg de rotigotine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

Fin, de type matriciel, de forme carrée avec coins arrondis, constitué de trois couches.

Neupro 4 mg/24 h dispositif transdermique

L'extérieur de la couche de support est de couleur beige et porte l'impression « Neupro 4 mg/24 h ».

Neupro 6 mg/24 h dispositif transdermique

L'extérieur de la couche de support est de couleur beige et porte l'impression « Neupro 6 mg/24 h ».

Neupro 8 mg/24 h dispositif transdermique

L'extérieur de la couche de support est de couleur beige et porte l'impression « Neupro 8 mg/24 h ».

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Neupro est indiqué en monothérapie (sans lévodopa) pour le traitement des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique, ou en association avec la lévodopa, quand, au cours de l'évolution de la maladie, jusqu'aux stades avancés, les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effet « on-off »).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les recommandations en matière de posologie sont exprimées en termes de dose nominale.

Posologie chez les patients atteints de maladie de Parkinson, au stade précoce :

Le traitement doit être instauré à une dose quotidienne unique de 2 mg/24 h et augmenté ensuite de 2 mg/24 h chaque semaine pour atteindre la dose efficace, jusqu'à la dose maximum de 8 mg/24 h.

4 mg/24 h peut être une dose efficace chez certains patients. Chez la plupart des patients, la dose efficace est atteinte en 3 ou 4 semaines, avec des doses de 6 mg/24 h ou 8 mg/24 h respectivement.

La dose maximum est de 8 mg/24 h.

Posologie chez les patients atteints de maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations :

Le traitement doit être instauré à une dose quotidienne unique de 4 mg/24 h et augmenté ensuite de 2 mg/24 h chaque semaine pour atteindre la dose efficace, jusqu'à la dose maximum de 16 mg/24 h.

4 mg/24 h ou 6 mg/24 h peuvent être des doses efficaces chez certains patients. Chez la plupart des patients, la dose efficace est atteinte en 3 à 7 semaines avec des doses de 8 mg/24 h jusqu'à la dose maximum de 16 mg/24 h.

Pour des doses supérieures à 8 mg/24 h, plusieurs dispositifs transdermiques peuvent être utilisés pour parvenir à la dose finale. Par exemple on peut atteindre 10 mg/24 h en associant un dispositif transdermique 6 mg/24 h et un dispositif transdermique 4 mg/24 h.

Neupro est appliqué une fois par jour. Le dispositif transdermique doit être appliqué approximativement à la même heure chaque jour. Le dispositif transdermique reste sur la peau pendant 24 heures et doit ensuite être remplacé par un dispositif neuf, en choisissant un autre site d'application.

Si le patient oublie d'appliquer le dispositif transdermique à l'heure habituelle ou si le dispositif transdermique se décolle, il doit appliquer un nouveau dispositif transdermique pour le reste de la journée.

Arrêt du traitement

Neupro doit être arrêté progressivement. La dose quotidienne doit être réduite par paliers de 2 mg/24 h, avec de préférence une réduction de dose tous les deux jours, jusqu'à arrêt total de Neupro (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée. La prudence est de rigueur lors du traitement de patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, qui peut entraîner une diminution de la clairance de la rotigotine. La rotigotine n'a pas été étudiée chez ce groupe de patients. Une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire en cas d'aggravation de l'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à sévère, y compris pour les patients dialysés. Une accumulation inattendue de rotigotine peut également survenir en cas d'atteinte aiguë de la fonction rénale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation de Neupro dans la maladie de Parkinson n'est pas appropriée pour la population pédiatrique.

Mode d'administration

Neupro est à usage transdermique.

Le dispositif transdermique doit être appliqué sur une peau propre, sèche, intacte et saine, sur l'abdomen, la cuisse, la hanche, le flanc, l'épaule ou le bras. Il faut éviter de répéter l'application au même endroit au cours des 14 jours qui suivent. Neupro ne doit pas être appliqué sur une peau rouge, irritée ou lésée (voir rubrique 4.4).

Utilisation et manipulation

Chaque dispositif transdermique est emballé dans un sachet et doit être appliqué immédiatement après ouverture du sachet. La moitié de la couche détachable doit être retirée et la face adhésive du dispositif transdermique appliquée sur la peau en appuyant fermement. Le dispositif transdermique est ensuite replié et l'autre moitié de la couche détachable retirée. La face adhésive du dispositif transdermique ne doit pas être touchée. Le dispositif transdermique sera maintenu fermement avec la paume de la main pendant 30 secondes environ pour bien le coller.

Ne pas découper le dispositif transdermique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Imagerie par résonance magnétique ou cardioversion (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si un patient souffrant de maladie de Parkinson est équilibré de manière insuffisante par le traitement par la rotigotine, le passage à un autre agoniste de la dopamine peut avoir un effet favorable supplémentaire (voir rubrique 5.1).

Examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et cardioversion

La couche de support de Neupro contient de l'aluminium. Pour éviter toute brûlure cutanée, Neupro doit être retiré si le patient doit subir un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou une cardioversion.

Hypotension orthostatique

Les agonistes dopaminergiques sont connus pour altérer la régulation systémique de la tension artérielle, provoquant ainsi une hypotension posturale/orthostatique. Ces événements ont également été observés au cours du traitement par la rotigotine, mais leur incidence était similaire à celle constatée chez les patients traités par placebo.

Il est conseillé de surveiller la tension artérielle, tout particulièrement en début de traitement, en raison du risque général d'hypotension orthostatique associé à un traitement dopaminergique.

Syncope

Dans les essais cliniques avec la rotigotine, des cas de syncope ont été observés, mais à une fréquence similaire à celle constatée chez les patients traités par placebo. Compte tenu du fait que les patients atteints de maladies cardiovasculaires cliniquement significatives ont été exclus de ces études, les patients atteints de maladies cardiovasculaires graves doivent être questionnés sur les symptômes de syncope et pré-syncope.

Accès de sommeil d'apparition soudaine et somnolence

La rotigotine a été associée à une somnolence et à des épisodes d'endormissement d'apparition brutale. Des endormissements soudains au cours des activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, ont été rapportés. Le prescripteur doit régulièrement rechercher chez le patient d'éventuels épisodes de somnolence ou assoupissement, car celui-ci peut ne pas identifier ces problèmes s'il n'est pas directement questionné à ce propos. Une réduction de dose ou l'arrêt du traitement doivent être soigneusement envisagés.

Troubles du contrôle des impulsions et autres troubles apparentés

Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions et autres troubles apparentés y compris le syndrome de dysrégulation dopaminergique. Les patients et leur entourage doivent être avertis sur le fait que des troubles du contrôle des impulsions incluant des jeux pathologiques, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez des patients traités par agonistes dopaminergiques, y compris la rotigotine. Chez certains patients, un syndrome de dysrégulation dopaminergique a été observé sous traitement par rotigotine. Une réduction de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés si de tels symptômes apparaissent.

Syndrome malin des neuroleptiques

Des symptômes faisant penser à un syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés lors de l'arrêt brutal de traitement dopaminergique. Il est par conséquent recommandé de réduire progressivement le traitement (voir rubrique 4.2).

Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques

Des symptômes suggérant un syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques (par exemple, douleur, fatigue, dépression, transpiration et anxiété) ont été rapportés lors d'un arrêt brutal du traitement dopaminergique, il est donc recommandé de réduire progressivement le traitement (voir rubrique 4.2).

Pensées et comportements anormaux

Des troubles de la pensée et du comportement ont été rapportés et peuvent consister en des manifestations variées incluant idées paranoïaques, idées délirantes, hallucinations, confusion, comportement de type psychotique, désorientation, agressivité, agitation et délire.

Complications fibrotiques

Des cas de fibrose rétropéritonéale, d'infiltration pulmonaire, d'épanchement pleural, d'épaississement pleural, de péricardite et de valvulopathie cardiaque ont été rapportés chez certains patients traités par les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. Bien que ces complications puissent disparaître à l'arrêt du traitement, la guérison n'est pas toujours complète.

Bien que l'on pense que ces effets indésirables soient associés à la structure ergoline de ces substances, on ignore si d'autres agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot peuvent avoir les mêmes effets.

Neuroleptiques

Les neuroleptiques à visée antiémétique ne doivent pas être administrés aux patients traités par des agonistes dopaminergiques (voir également rubrique 4.5).

Suivi ophtalmologique

Un suivi ophtalmologique est recommandé à intervalles réguliers notamment en cas de survenue d'anomalies de la vision.

Exposition à la chaleur

Il ne faut pas exposer la zone où se trouve le dispositif transdermique à des sources de chaleur externes (exposition excessive au soleil, coussins chauffants et autres sources de chaleur telles que sauna, bain chaud).

Réactions au site d'application

Des réactions cutanées peuvent survenir au site d'application, elles sont généralement d'intensité faible à modérée. Il est recommandé de changer chaque jour le site d'application (par exemple en passant du côté droit au côté gauche et du haut du corps au bas de celui-ci). Le même site d'application ne devrait pas être réutilisé dans un délai de 14 jours. En cas de réactions au site d'application durant plus de quelques jours ou persistantes, d'augmentation de la sévérité de ces réactions ou si la réaction cutanée s'étend en dehors du site d'application, il convient de procéder à une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient concerné.

En cas d'éruption cutanée ou d'irritation due au dispositif transdermique, une exposition directe de la zone concernée au soleil devrait être évitée jusqu'à guérison complète car l'exposition peut entraîner des anomalies de coloration de la peau.

En cas de réaction cutanée généralisée (par exemple éruption allergique, y compris éruption érythémateuse, maculaire, papulaire ou prurit) associée à l'utilisation de Neupro, le traitement doit être arrêté.

Œdème périphérique

Lors des études cliniques effectuées chez des patients atteints de maladie de Parkinson, la fréquence des œdèmes périphériques évaluée à 6 mois à environ 4%, s'est maintenue pendant toute la durée d'observation, et cela jusqu'à 36 mois.

Effets indésirables dopaminergiques

L'incidence de certains effets indésirables dopaminergiques tels que les hallucinations, les dyskinésies et les œdèmes périphériques est généralement plus importante lors de l'administration en association avec la L-dopa chez les patients souffrant de maladie de Parkinson. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription de rotigotine.

Réactions dystoniques

Des réactions dystoniques, incluant une dystonie, une posture anormale, un torticolis et un pleurothotonus (syndrome de la tour de Pise), ont été occasionnellement rapportées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, après l'instauration du traitement par rotigotine ou lors de l'augmentation progressive de la dose. Même si les réactions dystoniques peuvent être un symptôme de la maladie de Parkinson, chez certains de ces patients les symptômes se sont améliorés après l'arrêt du traitement par rotigotine ou suite à une diminution de la dose. Si une réaction dystonique apparaît, le traitement dopaminergique doit faire l'objet d'une réévaluation et un ajustement de la dose de rotigotine doit être envisagé.

Sensibilité au sulfite

Neupro contient du métabisulfite de sodium, un sulfite susceptible d'entraîner des réactions de type allergique y compris symptômes anaphylactiques avec engagement du pronostic vital ou épisodes asthmatiformes moins sévères, chez certaines personnes prédisposées.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La rotigotine étant un agoniste de la dopamine, il est probable que les antagonistes de la dopamine, comme les neuroleptiques (par exemple phénothiazines, butyrophénones, thioxanthènes) ou le métoclopramide réduisent l'efficacité de Neupro et leur administration concomitante doit être évitée. En raison d'effets additifs potentiels, la prudence est de rigueur chez les patients prenant des médicaments sédatifs ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC) (par exemple benzodiazépines, antipsychotiques, antidépresseurs) ou de l'alcool en association avec la rotigotine.

L'administration concomitante de L-dopa ou de carbidopa et de rotigotine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la rotigotine et la rotigotine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la L-dopa ou de la carbidopa.

L'administration concomitante de dompéridone et de rotigotine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la rotigotine.

L'administration concomitante d'oméprazole (inhibiteur du CYP2C19) à des doses de 40 mg/jour n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique et sur le métabolisme de la rotigotine chez des volontaires sains.

Neupro est susceptible de potentialiser les effets indésirables dopaminergiques de la L-dopa et peut provoquer et/ou exacerber une dyskinésie préexistante, comme cela a été décrit pour d'autres agonistes de la dopamine.

L'administration concomitante de rotigotine (3 mg/24 h) n'a pas affecté la pharmacodynamique et la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (0,03 mg d'éthinylestradiol, 0,15 mg de lévonorgestrel). Les interactions avec d'autres formes de contraception hormonale n'ont pas été étudiées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer, contraception chez la femme

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pour éviter toute grossesse pendant le traitement par rotigotine.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la rotigotine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes chez le rat et le lapin, mais une embryotoxicité a été observée chez le rat et la souris à des doses toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. La rotigotine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse.

Allaitement

La rotigotine diminue la sécrétion de prolactine chez l'être humain, par conséquent, une inhibition de la lactation est attendue. Les études chez le rat ont montré que la rotigotine et/ou son/ses métabolite(s) sont excrétés dans le lait maternel. En l'absence de données chez l'humain, l'allaitement doit être arrêté.

Fertilité

Pour des informations sur les études de fertilité, voir rubrique 5.3.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La rotigotine peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients traités par la rotigotine et qui présentent une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition brutale doivent être avertis qu'ils ne doivent ni conduire, ni se livrer à des activités (telles que l'utilisation de machines) au cours desquelles une baisse de la vigilance pourrait les exposer ou exposer les autres à un risque de dommages importants ou de décès, et cela jusqu'à disparition des accès de ce type et de la somnolence (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés contre placebo, réunissant un total de 1307 patients traités par Neupro et de 607 patients traités par placebo, a montré qu'au moins un effet indésirable a été rapporté chez 72,5% des patients sous Neupro et 58,0% des patients sous placebo.

En début de traitement, des effets indésirables dopaminergiques tels que nausées et vomissements sont susceptibles d'apparaître. Ces réactions sont généralement d'intensité faible à modérée et ont un caractère transitoire, même en cas de poursuite du traitement.

Les effets indésirables rapportés chez plus de 10% des patients traités par Neupro sont : nausées, vomissements, réactions au site d'application, somnolence, sensations vertigineuses et céphalées.

Lors des essais où une alternance des sites d'application était pratiquée comme spécifié dans les instructions du RCP et de la notice, 35,7% des 830 patients utilisant Neupro ont présenté des réactions au site d'application. La majorité de ces réactions au site d'application a été d'intensité légère à modérée, s'est limitée aux zones d'application et n'a entraîné l'arrêt du traitement par Neupro que chez 4,3% de l'ensemble des patients recevant Neupro.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables observés lors des études poolées réalisées chez des patients atteints de maladie de Parkinson mentionnées ci-dessus et depuis la commercialisation. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par groupe de fréquence (nombre de patients susceptibles d'avoir présenté l'effet), selon la catégorie suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité qui pourrait inclure angioœdème, œdème de la langue et œdème des lèvres		
Affections psychiatriques		Troubles de la perception ^a (y compris hallucinations, hallucination visuelle, hallucination auditive, illusion), insomnie, trouble du sommeil, cauchemar, rêves anormaux, trouble du contrôle des impulsions ^{a,d} (y compris jeu pathologique (jeux de hasard et d'argent), stéréotypie/« punding » (comportement répétitif sans but), hyperphagie/trouble alimentaire ^b , achats compulsifs ^c)	Attaques de sommeil/endormissement soudain, paranoïa, troubles du désir sexuel ^a (y compris hypersexualité, augmentation de la libido), état confusionnel, désorientation ^d , agitation ^d	Troubles psychotiques, trouble obsessionnel compulsif, comportement agressif/agression ^b , idées délirantes ^d , délire ^d	Syndrome de dysrégulation dopaminergique ^c
Affections du système nerveux	Somnolence, sensations vertigineuses, céphalée	Troubles de la conscience ^a (y compris syncope, syncope vasovagale, perte de conscience), dyskinésies, sensations vertigineuses posturales, léthargie		Convulsion	Syndrome de la tête tombante ^c
Affections oculaires			Vision trouble, troubles de la vision, photopsie		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges			
Affections cardiaques		Palpitations	Fibrillation auriculaire	Tachycardie supraventriculaire	
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique, hypertension	Hypotension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hoquet			
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements	Constipation, sécheresse buccale, dyspepsie,	Douleur abdominale		Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Erythème, hyperhidrose, prurit	Prurit généralisé, irritation cutanée, dermatite de contact	Rash généralisé	
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonction érectile		

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'application et d'administration ^a (y compris érythème, prurit, irritation, rash, dermatite, vésicules, douleur, eczéma, inflammation, œdème, dépigmentation, papules, exfoliation, urticaire, hypersensibilité)	œdème périphérique, état asthénique ^a (y compris fatigue, asthénie, malaise)		Irritabilité	
Investigations		Perte de poids	Elévation des enzymes hépatiques (y compris ASAT, ALAT, GGT), prise de poids, augmentation du rythme cardiaque, élévation des CPK ^d		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute			
Affections musculo-squelettiques et systémiques					Rhabdomyolyse ^c

^a Terme de haut niveau (Dictionnaire MedDRA)

^b Observés dans des études en ouvert

^c Observés depuis la commercialisation

^d Observés en 2011 dans les données poolées des études en double aveugle contrôlées *versus* placebo

Description d'effets indésirables sélectionnés

Accès de sommeil d'apparition soudaine et somnolence

La rotigotine a été associée à une somnolence, y compris une somnolence excessive pendant la journée et à des accès de sommeil d'apparition brutale. Des cas isolés d'« endormissement brutal » sont survenus pendant la conduite et ont provoqué des accidents de la circulation (voir également rubriques 4.4 et 4.7).

Troubles du contrôle des impulsions

Des jeux pathologiques, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, y compris la rotigotine (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes les plus probables sont ceux liés au profil pharmacodynamique d'un agoniste de la dopamine, y compris nausées, vomissements, hypotension, mouvements involontaires, hallucinations, confusion, convulsions et autres signes de stimulation dopaminergique centrale.

Prise en charge

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage des agonistes de la dopamine. En cas de suspicion de surdosage, le retrait du ou des dispositif(s) transdermique(s) doit être envisagé car, la libération du principe actif étant suspendue après retrait, les taux plasmatiques de la rotigotine diminuent rapidement. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite, y compris de la fréquence cardiaque, du rythme cardiaque et de la tension artérielle.

Le traitement lors de surdosage peut nécessiter des mesures générales de soutien afin de préserver les signes vitaux. La dialyse ne devrait pas avoir d'effet car la rotigotine n'est pas éliminée par dialyse.

Si cela est nécessaire, le traitement par la rotigotine doit être arrêté progressivement afin de prévenir un syndrome malin des neuroleptiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiparkinsoniens, agonistes de la dopamine ; code ATC : N04BC09

La rotigotine est un agoniste dopaminergique de type non ergoline destiné au traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson et du Syndrome des Jambes Sans Repos.

Mécanisme d'action

Les effets thérapeutiques de la rotigotine dans la maladie de Parkinson seraient liés à l'activation des récepteurs D₃, D₂ et D₁ au niveau du noyau caudé et du putamen.

Le mécanisme d'action précis grâce auquel la rotigotine exerce ses effets dans le Syndrome des Jambes Sans Repos n'est pas connu. La rotigotine exercerait son action principalement *via* les récepteurs à la dopamine.

Effets pharmacodynamiques

Considérant l'activité fonctionnelle sur les différents sous-types de récepteurs et leur distribution dans le cerveau, la rotigotine est un agoniste des récepteurs D₂ et D₃ agissant également sur les récepteurs D₁, D₄ et D₅. Sur les récepteurs non dopaminergiques, la rotigotine a montré une action antagoniste des récepteurs alpha2B et agoniste des récepteurs 5HT1A mais aucune activité sur les récepteurs 5HT2B.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de la rotigotine dans le traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique a été évaluée dans le cadre d'un programme international de développement du médicament comprenant quatre études pivots en groupes parallèles, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo et 3 études portant sur des aspects spécifiques de la maladie de Parkinson.

Deux études pivots (SP512 Part I et SP513 Part I) portant sur l'efficacité de la rotigotine pour le traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique ont été réalisées chez des patients qui ne recevaient aucun traitement concomitant par un agoniste de la dopamine et qui n'avaient jamais reçu de L-dopa ou dont le traitement antérieur par L-dopa avait été ≤ à 6 mois. Le critère principal d'évaluation du résultat a été le score pour la composante Activités de la vie quotidienne (ADL, Activities of Daily living) (partie II) plus la composante Examen moteur (partie III) de l'échelle UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*).

L'efficacité a été déterminée par la réponse du patient au traitement en termes de répondeur et par l'amélioration absolue en nombre de points des scores ADL et Examen Moteur combinés (parties II + III de l'échelle UPDRS).

Dans l'étude en double aveugle SP512 Part I, 177 patients ont reçu de la rotigotine et 96 patients ont reçu un placebo. La dose optimale de rotigotine ou de placebo a été obtenue progressivement par une augmentation hebdomadaire de 2 mg/24 h en débutant à 2 mg/24 h jusqu'à une dose maximale de 6 mg/24 h. Les patients de chaque groupe de traitement ont été maintenus à leur dose optimale pendant 6 mois.

A la fin du traitement d'entretien, chez 91% des sujets du groupe rotigotine, la dose optimale était la dose maximale autorisée, à savoir 6 mg/24 h. Une amélioration de 20% a été observée chez 48% des sujets recevant de la rotigotine et chez 19% des sujets recevant un placebo (différence : 29%, IC_{95%} 18%-39%, p<0,0001). Avec la rotigotine, l'amélioration moyenne du score UPDRS (parties II+III) a été de -3,98 points (valeur initiale : 29,9 points), tandis que dans le groupe recevant le placebo, une détérioration de 1,31 points (valeur initiale : 30,0 points) a été observée. La différence était de 5,28 points et était statistiquement significative (p<0,0001).

Dans l'étude en double aveugle SP513 Part I, 213 patients ont reçu de la rotigotine, 227 ont reçu du ropinirole et 117 patients ont reçu un placebo. La dose optimale de rotigotine a été obtenue par une augmentation hebdomadaire en 4 semaines de 2 mg/24 h en débutant à 2 mg/24 h jusqu'à une dose maximale de 8 mg/24 h. Parmi les patients du groupe ropinirole, la dose optimale, avec un maximum de 24 mg/jour, a été obtenue en 13 semaines. Les patients de chaque groupe de traitement ont été maintenus à leur dose optimale pendant 6 mois.

A la fin du traitement d'entretien, chez 92% des sujets du groupe rotigotine, la dose optimale était la dose maximale autorisée, à savoir 8 mg/24 h. Une amélioration de 20% a été observée chez 52% des sujets recevant de la rotigotine, 68% des sujets recevant du ropinirole et 30% des sujets recevant un placebo (différence rotigotine *versus* placebo : 21,7%, IC_{95%} 11,1%-32,4% ; différence ropinirole *versus* placebo : 38,4%, IC_{95%} 28,1%-48,6% ; différence ropinirole *versus* rotigotine : 16,6%, IC_{95%} 7,6%-25,7%). L'amélioration moyenne du score UPDRS (parties II+III) a été de 6,83 points dans le groupe rotigotine (valeur initiale : 33,2 points), de 10,78 points dans le groupe ropinirole (valeur initiale : 32,2 points) et de 2,33 points dans le groupe placebo (valeur initiale : 31,3 points). Toutes les différences entre traitements actifs et placebo ont été statistiquement significatives. Cette étude n'a pas démontré la non-infériorité de la rotigotine par rapport au ropinirole.

Dans une étude internationale ultérieure en ouvert (SP824), multicentrique, la tolérance du passage en une nuit du ropinirole, pramipexole ou cabergoline au patch transdermique de rotigotine et son effet sur les symptômes ont été étudiés chez des sujets atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique. 116 patients sont passés d'un traitement par voie orale à un traitement par rotigotine jusqu'à 8 mg/24 h. Parmi ces patients, 47 avaient été traités avec le ropinirole jusqu'à 9 mg/jour, 47 avec le pramipexole jusqu'à 2 mg/jour, et 22 avec la cabergoline jusqu'à 3 mg/jour. Le remplacement par la rotigotine a été réalisé avec des ajustements de dose mineurs (en moyenne 2 mg/24 h) nécessaires chez seulement 2 patients précédemment sous ropinirole, 5 patients sous pramipexole et 4 patients sous cabergoline. Des améliorations du score UPDRS (parties I – IV) ont été observées. Le profil de sécurité a été inchangé par rapport à celui observé dans les études précédentes.

Dans une étude randomisée en ouvert (SP825) menée chez des patients atteints de maladie de Parkinson au stade précoce, 25 patients ont reçu un traitement par rotigotine et 26 un traitement par ropinirole. Dans les deux groupes, les doses de traitement ont été augmentées jusqu'à la dose optimale ou maximale de 8 mg/24 h ou 9 mg/jour, respectivement. Les deux traitements ont montré des améliorations de la composante motrice matinale et du sommeil. Les symptômes moteurs (UPDRS partie III) ont été améliorés de 6,3 ± 1,3 points chez les patients traités par rotigotine, et de 5,9 ± 1,3 points chez les patients traités par ropinirole après 4 semaines d'entretien. Le sommeil (PDSS) a été amélioré de 4,1 ± 13,8 points chez les patients traités par rotigotine, et de 2,5 ± 13,5 points chez les patients traités par ropinirole. Le profil de sécurité était comparable, sauf pour les réactions au niveau du site d'application.

Dans les études SP824 et SP825 conduites depuis l'étude comparative initiale, la rotigotine et le ropinirole à doses équivalentes ont montré une efficacité comparable.

Deux études pivots supplémentaires (SP650DB et SP515) ont été réalisées chez des patients sous traitement concomitant par la lévodopa. Le critère principal d'évaluation du résultat était la réduction du temps « off » (en heures). L'efficacité a été déterminée par la réponse du sujet au traitement en termes de répondeur et d'amélioration absolue du temps « off ».

Dans l'étude en double aveugle SP650DB, 113 patients ont reçu de la rotigotine à une dose maximale de 8 mg/24 h, 109 patients ont reçu de la rotigotine à une dose maximale de 12 mg/24 h et 119 patients ont reçu un placebo. La dose optimale de rotigotine ou de placebo a été obtenue par une augmentation hebdomadaire de 2 mg/24 h en débutant à 4 mg/24 h. Les patients de chaque groupe de traitement ont été maintenus à leur dose optimale pendant 6 mois. A la fin du traitement d'entretien, on a constaté une amélioration d'au moins 30% chez 57% et 55% des sujets traités à la rotigotine aux doses respectives de 8 mg/24 h et 12 mg/24 h et chez 34% des sujets recevant un placebo (différence : 22% et 21% respectivement, IC_{95%} 10%-35% et 8%-33% respectivement, p<0,001 pour les deux groupes rotigotine). Avec la rotigotine, les réductions moyennes du temps « off » ont été respectivement de 2,7 et 2,1 heures, tandis que dans le groupe placebo il a été observé une réduction de 0,9 heure. Les différences étaient statistiquement significatives (p<0,001 et p=0,003 respectivement).

Dans l'étude en double aveugle SP515, 201 patients ont reçu de la rotigotine, 200 ont reçu du pramipexole et 100 patients ont reçu un placebo. La dose optimale de rotigotine a été obtenue par une augmentation hebdomadaire de 2 mg/24 h en débutant à 4 mg/24 h jusqu'à une dose maximale de 16 mg/24 h. Les patients du groupe pramipexole ont reçu 0,375 mg la première semaine, 0,75 mg la deuxième semaine et la dose a ensuite été augmentée de 0,75 mg par semaine jusqu'à la dose optimale, avec un maximum de 4,5 mg/jour. Les patients de chaque groupe de traitement ont été maintenus à leur dose optimale pendant 4 mois.

A la fin du traitement d'entretien, on a constaté une amélioration d'au moins 30% chez 60% des sujets traités par la rotigotine, chez 67% des sujets traités par pramipexole et chez 35% des sujets recevant un placebo (différence rotigotine *versus* placebo : 25%, IC_{95%} 13% ; 36%, différence pramipexole *versus* placebo : 32%, IC_{95%} 21% ; 43%, différence pramipexole *versus* rotigotine : 7%, IC_{95%} -2% ; 17%). La réduction moyenne du temps « off » a été de 2,5 heures dans le groupe rotigotine, de 2,8 heures dans le groupe pramipexole et de 0,9 heure dans le groupe placebo. Toutes les différences entre traitements actifs et placebo ont été statistiquement significatives.

Une étude internationale supplémentaire (SP889) a été réalisée en double aveugle chez 287 patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce ou avancé et qui présentaient des symptômes moteurs matinaux mal contrôlés. 81,5% de ces patients recevaient un traitement concomitant par lévodopa. 190 patients ont reçu de la rotigotine, 97 du placebo. La dose optimale de rotigotine ou de placebo a été obtenue en 8 semaines par une augmentation hebdomadaire de 2 mg/24 h en débutant à 2 mg/24 h jusqu'à la dose maximale de 16 mg/24 h. Cette période a été suivie d'une période d'entretien de 4 semaines. Les co-critères principaux d'évaluation des résultats ont été la composante motrice matinale évaluée par le score de l'échelle UPDRS, partie III (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) et les troubles du sommeil nocturne mesurés selon l'échelle du sommeil de la maladie de Parkinson modifiée PDSS-2 (*Parkinson's Disease Sleep Scale*). A la fin de la période d'entretien, le score moyen UPDRS (III) a été amélioré de 7,0 points chez les patients traités par la rotigotine (valeur de base 29,6) et de 3,9 points chez les patients recevant du placebo (valeur de base 32,0). Les améliorations du score moyen PDSS-2 ont été de 5,9 (rotigotine, valeur de base 19,3) et 1,9 points (placebo, valeur de base 20,5). Les différences entre les groupes ont été statistiquement significatives (p=0,0002 et p<0,0001) pour les deux co-critères principaux d'évaluation.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après application, la rotigotine est libérée en continu par le dispositif transdermique et absorbée à travers la peau. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après 1 à 2 jours d'application de dispositif transdermique et sont maintenues à un niveau stable par une application quotidienne avec port du dispositif transdermique pendant 24 heures. Les concentrations plasmatiques de rotigotine augmentent de manière proportionnelle à la dose pour un intervalle de dosage de 1 mg/24 h à 24 mg/24 h.

Environ 45% de la substance active contenue dans le dispositif transdermique est libérée dans la peau en 24 heures. La biodisponibilité absolue après application transdermique est d'environ 37%.

L'alternance des sites d'application du dispositif transdermique peut engendrer des variations du taux plasmatique d'un jour à l'autre. Les différences de biodisponibilité de la rotigotine varient de 2% (bras par rapport au flanc) à 46% (épaule par rapport à cuisse). Néanmoins, il n'existe aucune indication d'un impact significatif de ces variations sur le résultat clinique.

Distribution

La liaison *in vitro* de la rotigotine aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 92%.
Le volume de distribution apparent chez l'être humain est d'environ 84 l/kg.

Biotransformation

La rotigotine est en grande partie métabolisée. La rotigotine est métabolisée par N-désalkylation, ainsi que par conjugaison directe et secondaire. Les résultats *in vitro* indiquent que différentes isoformes du CYP sont capables de catalyser la N-désalkylation de la rotigotine. Ses principaux métabolites sont des sulfates et des glucuronates conjugués de la substance mère, ainsi que des métabolites N-désalkylés, qui sont biologiquement inactifs. Les données disponibles sur les métabolites sont incomplètes.

Élimination

Environ 71% de la dose de rotigotine est excrétée par voie urinaire et une plus faible proportion, environ 23%, est excrétée par voie fécale. La clairance de la rotigotine après administration transdermique est de l'ordre de 10 l/min et sa demi-vie d'élimination totale est de 5 à 7 heures. Le profil pharmacocinétique montre une élimination biphasique avec une demi-vie initiale de 2 à 3 heures.

Le dispositif étant administré par voie transdermique, aucun effet des aliments ni des affections gastro-intestinales n'est attendu.

Groupes particuliers de patients

Comme le traitement par Neupro débute à faible dose et est augmenté progressivement en fonction de la tolérance clinique pour obtenir un effet thérapeutique optimal, aucun ajustement de la dose en fonction du sexe, du poids ou de l'âge n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique et rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou d'insuffisance rénale légère à sévère, aucune augmentation significative des taux plasmatiques de rotigotine n'a été observée. Neupro n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. Les concentrations plasmatiques de conjugués de la rotigotine et de ses métabolites désalkylés augmentent en cas d'atteinte de la fonction rénale. Néanmoins, une contribution de ces métabolites aux effets cliniques est peu probable.

5.3 Données de sécurité précliniques

Lors d'études de toxicité à doses répétées et à long terme, les principaux effets ont été associés aux effets pharmacodynamiques des agonistes de la dopamine et à la réduction subséquente de la sécrétion de prolactine.

Après une dose unique de rotigotine, la liaison aux tissus contenant de la mélanine (par exemple, les yeux) chez le rat pigmenté et le singe était évidente, mais était lentement éliminée au cours de la période d'observation de 14 jours.

Une dégénérescence rétinienne a été observée à l'examen microscopique par transmission à une dose équivalente à 2,8 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain en termes de mg/m² au cours d'une étude de 3 mois chez des rats albinos. Les effets étaient plus marqués chez les rats femelles. Aucune étude supplémentaire pour évaluer plus en détail cette pathologie spécifique n'a été réalisée. Aucune dégénérescence rétinienne n'a été observée lors de l'évaluation histopathologique de routine des yeux au cours des études toxicologiques chez aucune des espèces testées. La signification de ces observations pour l'être humain n'est pas connue.

Au cours d'une étude de carcinogénèse, des rats mâles ont développé des tumeurs et une hyperplasie des cellules de Leydig. Des tumeurs malignes ont été observées principalement au niveau de l'utérus des femelles ayant reçu des doses moyennes et élevées. Ces altérations sont des effets bien connus des agonistes de la dopamine chez le rat après un traitement à vie et sont considérées comme dépourvues de signification pour l'humain.

Les effets de la rotigotine sur la reproduction ont été étudiés chez le rat, le lapin et la souris. La rotigotine ne s'est pas montrée tératogène chez ces trois espèces, mais elle a été embryotoxique chez le rat et la souris à des doses toxiques pour la mère. La rotigotine n'a pas eu d'effet sur la fertilité des mâles chez le rat, mais a clairement réduit la fertilité des femelles chez le rat et la souris en raison de ses effets sur les taux de prolactine, qui sont particulièrement marqués chez les rongeurs.

La rotigotine n'a pas induit de mutations génétiques lors du test d'Ames, mais a présenté des effets lors du test *in vitro* du lymphome chez la souris avec activation métabolique et des effets moins prononcés en l'absence d'activation métabolique. Cet effet mutagène pourrait être attribuable à un effet clastogène de la rotigotine. Cet effet n'a pas été confirmé *in vivo* par le test de micronoyau chez la souris et par le test de synthèse non programmée d'ADN chez le rat. Comme cet effet s'est produit plus ou moins parallèlement à une diminution de la croissance relative totale des cellules, il pourrait être lié à un effet cytotoxique du composé. Par conséquent, la signification de ce seul test de mutagénicité positif *in vitro* n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Couche de support

Film polyester siliconé, aluminisé, coloré par une couche de pigment (dioxyde de titane (E171), pigment jaune 13, pigment rouge 166, pigment jaune 12) et imprimé (pigment rouge 146, pigment jaune 180, pigment noir 7).

Matrice auto-adhésive

Copolymère de poly(diméthylsiloxane, triméthylsilyl-silicate),
Polyvinylpyrrolidone K90,
Métabisulfite de sodium (E223),
Palmitate d'ascorbyle (E304) et
DL- α -tocophérol (E307).

Couche détachable

Film polyester transparent recouvert de polymère fluoré.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet décollable dans une boîte en carton: Une face est constituée d'un copolymère d'éthylène (couche interne), d'une feuille d'aluminium, d'un film polyéthylène de basse densité et de papier ; l'autre face est constituée de polyéthylène (couche interne), d'aluminium, d'un copolymère d'éthylène et de papier.

La boîte en carton contient 7, 14, 28, 30 ou 84 (conditionnement multiple contenant 3 boîtes de 28) dispositifs transdermiques, conditionnés individuellement en sachets scellés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Après usage, le dispositif transdermique contient encore de la substance active. Après retrait, le dispositif transdermique usagé doit être plié en deux, le côté adhésif vers l'intérieur, de telle sorte que la matrice ne soit pas exposée, replacé dans le sachet d'origine, puis éliminé. Tout dispositif transdermique usagé ou non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation locale ou restitué au pharmacien.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Neupro 4 mg/24 h, dispositif transdermique

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, dispositif transdermique

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, dispositif transdermique

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. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 février 2006
Date du dernier renouvellement : 22 janvier 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments :
<https://www.ema.europa.eu>.