



NEUPRO

UCB Biopharma Ltda

**Adesivo transdérmico
4,5 mg, 9,0 mg, 13,5 mg, 18,0 mg**



NEUPRO® rotigotina

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Adesivos transdérmicos de 4,5 mg (2 mg / 24 horas) em embalagens com 7 e 28 adesivos.
Adesivos transdérmicos de 9,0 mg (4 mg / 24 horas) em embalagens com 7 e 28 adesivos.
Adesivos transdérmicos de 13,5 mg (6 mg / 24 horas) em embalagens com 7 e 28 adesivos.
Adesivos transdérmicos de 18,0 mg (8 mg / 24 horas) em embalagens com 7 e 28 adesivos.

USO ADULTO

USO TRANSDÉRMICO

COMPOSIÇÃO

NEUPRO 2 mg / 24 horas

Cada adesivo libera 2 mg de rotigotina em 24 horas. Cada adesivo de 10 cm² contém 4,5 mg de rotigotina.

NEUPRO 4 mg / 24 horas

Cada adesivo libera 4 mg de rotigotina em 24 horas. Cada adesivo de 20 cm² contém 9,0 mg de rotigotina.

NEUPRO 6 mg / 24 horas

Cada adesivo libera 6 mg de rotigotina em 24 horas. Cada adesivo de 30 cm² contém 13,5 mg de rotigotina.

NEUPRO 8 mg / 24 horas

Cada adesivo libera 8 mg de rotigotina em 24 horas. Cada adesivo de 40 cm² contém 18,0 mg de rotigotina.

Excipientes: adesivo de silicone BIO-PSA Q7-4301, adesivo de silicone BIO-PSA Q7-4201, povidona, metabissulfato de sódio, palmitato de ascorbila, racalfatocoferol (vitamina E), PET (revestido, silicizado, aluminizado, colorido), PET (revestido fluoropolimerizado), nitrogênio, etanol anidro (com 1% de metiletilcetona), n-heptano e água purificada.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NEUPRO é indicado para o tratamento de sinais e sintomas da Doença de Parkinson idiopática.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A efetividade da rotigotina no tratamento de sinais e sintomas da Doença de Parkinson idiopática foi avaliada em um programa multinacional de desenvolvimento de fármaco consistindo em quatro estudos pivotais, paralelos, randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados e três estudos que investigaram aspectos específicos da Doença de Parkinson.

Dois estudos pivotais (SP512 parte 1 e SP513 parte 1) investigando a efetividade da rotigotina no tratamento dos sinais e sintomas da Doença de Parkinson idiopática foram conduzidos em pacientes que não estavam recebendo terapia com agonista de dopamina concomitante e que nunca tinha recebido tratamento com L-dopa ou receberam tratamento anterior a ≤ 6 meses. O desfecho primário avaliado foi a contagem dos componentes das Atividades Diárias (ADL) (parte II) mais o componente de Exame Motor (Parte III) da Escala de Doseamento Unificada do Mal de Parkinson (UPDRS). A eficácia foi determinada pelas respostas dos pacientes à terapia em termos de resposta e melhoria absoluta dos pontos da ADL e Exame Motor combinados (UPDRS parte II + III).

No primeiro estudo duplo cego SP512 parte 1 (Watts RL, et al. Neurology. 2007;68:272-6), 177 pacientes receberam rotigotina e 96 pacientes receberam placebo. Os pacientes foram titulados para sua dose ótima de rotigotina ou placebo em incrementos semanais de 2 mg / 24 horas começando com 2 mg / 24 horas até uma dose máxima de 6 mg / 24 horas. Os pacientes em cada grupo de tratamento foram mantidos com suas doses ótimas por 6 meses.

Ao final do tratamento, em 91% dos pacientes do braço de rotigotina a dose ótima foi 6 mg / 24 horas. Uma melhora de 20% foi observada em 48% dos pacientes recebendo rotigotina e em 19% dos pacientes recebendo placebo (diferença 29% CI 95% 18%; 39%, $p < 0,0001$). Com a rotigotina, a melhoria média na contagem UPDRS (Partes II + III) foi -3,98 pontos (base 29,9 pontos), enquanto que o braço tratado com placebo apresentou uma piora de 1,31 pontos (base 30 pontos). A diferença foi de 5,28 pontos e estatisticamente significantes ($p < 0,0001$).

No segundo estudo duplo cego SP513 parte 1 (Giladi N, et al. Mov Disord. 2007;22:2398-404), 213 pacientes receberam rotigotina, 227 receberam ropinirol e 117 pacientes receberam placebo. Os pacientes foram tratados com sua dose ótima de rotigotina em incrementos semanais de 2 mg / 24 horas começando com 2 mg / 24 horas até uma dose máxima de 8 mg / 24 horas durante 4 semanas.



No grupo de ropinirola, os pacientes foram mantidos com sua dose ótima até um máximo de 24 mg / dia durante 13 semanas. Os pacientes de cada grupo de tratamento foram mantidos por 6 meses.

Ao final do tratamento, em 92% dos pacientes do braço de rotigotina a dose ótima foi 8 mg / 24 horas. Uma melhora de 20% foi observada em 52% dos pacientes recebendo rotigotina, em 68% dos pacientes recebendo ropinirol e em 30% dos pacientes recebendo placebo (diferença rotigotina versus placebo 21,7%; CI95% 11,1%; 32,4, diferença ropinirol versus placebo 38,4% CI95% 28,1%; 48,6%, diferença ropinirol versus rotigotina 16,6%; CI95% 7,6%; 25,7%). A média de melhora na escala UPDRS (Partes II + III) foi 6,83 pontos (base 33,2 pontos) no braço da rotigotina, 10,78 pontos no braço da ropinirol (base 32,2 pontos) e 2,33 pontos no braço do placebo (base 31,3 pontos). Todas as diferenças entre os tratamentos ativos e placebo foram estatisticamente significantes.

Dois estudos pivotais adicionais (SP650B e SP515) foram conduzidos em pacientes que estavam recebendo terapia com levodopa concomitantemente. O desfecho primário avaliado foi a redução do tempo “off” (horas). A eficácia foi determinada pelas respostas dos pacientes para a terapia em termos de respostas e melhoria absoluta no tempo “off” gasto.

Em um estudo duplo cego SP650DB (LeWitt et al., *Neurology* 2007; 68: 1262-1267), 113 pacientes receberam rotigotina até uma dose máxima de 8 mg / 24 horas, 109 pacientes receberam rotigotina até uma dose máxima de 12 mg / 24 horas e 119 pacientes receberam placebo. Os pacientes foram tratados com suas doses ótimas de rotigotina ou placebo em incrementos semanais de 2 mg / 24 horas começando com 4 mg / 24 horas. Pacientes de cada grupo de tratamento foram mantidos com suas doses ótimas por 6 meses. Ao final do tratamento uma melhora de pelo menos 30% foi observada em 57% e 55% dos pacientes recebendo rotigotina 8 mg / 24 horas e 12 mg / 24 horas, respectivamente, e em 34% dos pacientes recebendo placebo (diferenças 22% e 21%, respectivamente CI95% 10%; 35% e 8%; 33%, respectivamente, $p < 0,001$ para ambos os grupos de rotigotina). Com a rotigotina, as reduções médias no tempo “off” foram 2,7 e 2,1 horas, respectivamente, enquanto o braço tratado com placebo apresentou uma redução de 0,9 horas. As diferenças foram estatisticamente significantes ($p < 0,001$ e $p = 0,003$, respectivamente).

Em um segundo estudo duplo cego SP515 (Poewe et al., *Lancet Neurol* 2007; 6:513-520), 201 pacientes receberam rotigotina, 200 receberam pramipexol e 100 pacientes receberam placebo. Os pacientes foram tratados com suas doses ótimas de rotigotina com incrementos de 2 mg / 24 horas até uma dose máxima de 16 mg / 24 horas. No grupo de pramipexol, os pacientes receberam 0,375 mg na primeira semana, 0,75 mg na segunda semana e foram tratados posteriormente com incrementos semanais de 0,75 mg até suas doses ótimas em um máximo de 4,5 mg / dia. Os pacientes de cada grupo de tratamento foram mantidos por 4 meses. Ao final do tratamento de manutenção, uma melhora de pelo menos 30% foi observada em 60% dos pacientes que receberam rotigotina, 67% dos pacientes que receberam pramipexol e 35% dos pacientes que receberam placebo (diferença rotigotina versus placebo 25%; CI95% 13%; 36%, diferença pramipexol versus placebo 32% CI95% 21%, 43%, diferença pramipexol versus rotigotina 7%; CI95% -2%; 17%). A redução média do tempo “off” foi 2,5 horas no braço da rotigotina, 2,8 horas no braço pramipexol e 0,9 horas no braço placebo. Todas as diferenças entre os tratamentos ativos e placebo foram estatisticamente significantes.

Os efeitos da rotigotina em aspectos específicos da Doença de Parkinson foram avaliados em estudos adicionais (SP824 e SP889):

No estudo SP824 (LeWitt, Clin et al. *Clin Neuropharmacology*, 2007; Vol 30, No.5, 256-265), multicêntrico e multinacional, foi estuda a tolerabilidade de troca de terapia durante a noite de ropinirol, cabergolina ou pramipexol para a rotigotina em adesivos transdérmicos e o seu efeito sobre os sintomas em pacientes com Doença de Parkinson idiopática. A troca foi feita em 116 pacientes com prévia terapia oral, para 8 mg / 24 horas de rotigotina, dos quais 47 estavam tomando ropinirol em doses até 9 mg / dia, 47 estavam tomando pramipexol em doses até 2 mg / dia e 22 estavam tomando cabergolina em doses até 3 mg / dia. A troca de terapia por rotigotina foi viável, com um pequeno ajuste de dose (média de 2 mg / 24 horas) necessário em apenas 2 pacientes que recebiam ropinirol, 5 pacientes que recebiam pramipexol e 4 pacientes que recebiam cabergolina. Foram observadas melhorias na escala UPDRS partes I – IV. O perfil de segurança não foi alterado desde que o observado nos estudos anteriores.

Em um estudo aberto randomizado (SP825) em pacientes no estágio inicial de Doença de Parkinson, 25 pacientes foram randomizados para o tratamento com rotigotina e 26 para ropinirol. Em ambos os braços de tratamento houve a titulação para a dose máxima ótima de 8 mg / 24 horas e 9 mg / dia, respectivamente. Ambos os tratamentos apresentaram melhoras na função motora e no sono durante a manhã. Foram observadas melhoras nos sintomas motores (UPDRS parte III) de $6,3 \pm 1,3$ pontos nos pacientes tratados com rotigotina e de $5,9 \pm 1,3$ pontos nos pacientes tratados com ropinirol após 4 semanas de tratamento de manutenção. O sono (PDSS) melhorou $4,1 \pm 13,8$ pontos nos pacientes tratados com rotigotina e $2,5 \pm 13,5$ nos pacientes tratados com ropinirol. O perfil de segurança foi comparável, com exceção das reações adversas no local de aplicação.

Nos estudos SP824 e SP825, a rotigotina e o ropinirol em doses equivalentes demonstraram eficácia comparável.

Um estudo duplo cego adicional (SP 889) (Trenkwalder C, et al. *Mov Disord.* 2011;26:90-9) foi conduzido em 287 pacientes em estágio inicial ou avançado da Doença de Parkinson que tiveram um controle do sintoma motor matinal insatisfatório. 81,5% desses pacientes estavam com terapia concomitante com levodopa. 190 pacientes receberam rotigotina e 97 receberam placebo. Os pacientes foram tratados com as doses ótimas de rotigotina ou placebo em incrementos semanais de 2 mg / 24 horas começando com 2 mg / 24 horas para uma dose máxima de 16 mg / 24 horas por 8 semanas. Os pacientes de ambos os grupos de tratamento foram mantidos em suas doses ótimas por 4 semanas. Monitoramento do sintoma motor matinal, avaliado por UPDRS parte III, e distúrbios noturnos do sono, mensurados pela Escala do Sono da Doença de Parkinson Modificada (PDSS-2), foram as medidas do desfecho co-primário. Ao final da manutenção, a média da escala UPDRS parte III havia aumentado 7,0 pontos nos pacientes tratados com rotigotina (base 29,6) e 3,9 pontos no grupo placebo (base 32,0). Melhorias na escala média total PDSS-2 foram 5,9 (rotigotina, base 19,3) e 1,9 pontos (placebo, base 20,5). As diferenças de tratamento nas variáveis co-primárias foram estatisticamente significantes ($p = 0,0002$ e $p < 0,0001$).

Em análises pré-especificadas dos seguintes desfechos secundários e outros, melhorias significativas desde o basal até o final da manutenção foram observadas com rotigotina em comparação ao placebo: acinesia notúria, escala de distonia e câibras, escala Doença de Parkinson de sintomas não motores, Inventário de Depressão de Beck, escala Likert de dor 11 pontos, formulário curto de questionário da Doença de Parkinson, UPDRS parte II, e UPDRS parte II + III. Foi observada pequena mudança em ambos os grupos para o número de noctúrias e UPDRS parte IV.



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico

A rotigotina é um agonista dopaminérgico não-ergolínic para o tratamento de sinais e sintomas da Doença de Parkinson.

Mecanismo de ação

Acredita-se que a rotigotina desempenhe seu efeito benéfico na Doença de Parkinson pela ativação dos receptores D₃, D₂ e D₁ do putâmen caudado cerebral.

Farmacodinâmica

Com relação à atividade funcional nos diversos subtipos de receptores e sua distribuição no cérebro, rotigotina é um agonista do receptor D₂ e D₃ agindo também nos receptores D₁, D₄ e D₅. Dentre os receptores não-dopaminérgicos, a rotigotina mostrou um antagonismo nos receptores alfa2B e agonismo nos receptores 5HT1A que também pode contribuir para o perfil de eficácia in vivo. Não há atividade da rotigotina no receptor 5HT2B.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a aplicação, a rotigotina é continuamente liberada do adesivo transdérmico e absorvida através da pele. As concentrações no estado de equilíbrio são alcançadas após um ou dois dias da aplicação do adesivo e são mantidos em um nível estável através da aplicação uma vez ao dia na qual o adesivo é usado por 24 horas. As concentrações plasmáticas de rotigotina aumentam proporcionalmente à dose em uma média de 1 mg / 24 horas a 24 mg / 24 horas.

Aproximadamente 45% da substância ativa dentro do adesivo é liberada em 24 horas. A biodisponibilidade absoluta após aplicação transdérmica é aproximadamente 37%.

A variação do local de aplicação do adesivo pode resultar em diferenças diárias nos níveis plasmáticos. Diferenças na biodisponibilidade de rotigotina variaram de 2% (braço superior versus lateral) a 46% (ombro versus coxa). De qualquer maneira, não há indicação de um impacto relevante no resultado clínico.

Distribuição

A ligação in vitro de rotigotina às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 92%. O volume de distribuição aparente em humanos é de aproximadamente 84 L/kg.

Metabolismo

A rotigotina é metabolizada em grande parte. A rotigotina é metabolizada tanto por N-dealquilação quanto por conjugação direta e secundária. Resultados in vitro indicaram que isoformas CYP diferentes estão aptas a catalisar a N-dealquilação de rotigotina. Os metabólitos principais são sulfatos e glucuronidas conjugados como componentes principais assim como metabólitos N-desalquil, que são biologicamente inativos.

Eliminação

Aproximadamente 71% da dose de rotigotina é excretada na urina e uma parte menor, cerca de 23%, é excretada nas fezes. A depuração da rotigotina após administração transdérmica é de aproximadamente 10 L/min e sua meia vida de eliminação total é de 5 a 7 horas. O perfil farmacocinético mostra uma eliminação bifásica com um tempo de meia vida inicial de cerca de 2 a 3 horas.

Devido à administração do adesivo ser transdérmica, não são esperados efeitos relacionados à comida ou a condições gastrointestinais.

Populações especiais

Uma vez que a terapia com NEUPRO é iniciada com uma dose baixa, gradualmente ajustada de acordo com a tolerabilidade clínica para obtenção do efeito terapêutico ótimo, o ajuste de dose baseado no sexo, peso ou idade não é necessário.

- Disfunção renal

Não foram observados aumentos relevantes na concentração plasmática de rotigotina em pacientes com disfunção renal leve a grave. Os níveis plasmáticos de conjugados de rotigotina e seus metabólitos desalquil aumentaram com a disfunção da função renal. De qualquer maneira, a contribuição desses metabólitos para efeitos clínicos é irrelevante.

- Disfunção hepática

Em pacientes com disfunção hepática moderada nenhum aumento relevante nos níveis plasmáticos de rotigotina foram observados. NEUPRO não foi investigado em pacientes com disfunção hepática grave.

Dados de segurança pré-clínica



Em estudos de dose repetida e toxicidade de longo prazo, os efeitos principais foram associados com agonistas dopaminérgicos relacionados aos efeitos farmacodinâmicos e uma consequente diminuição da secreção de prolactina.

Após uma dose única de rotigotina, a ligação a tecidos que contêm melanina (por exemplo, olhos) em ratos e macacos pigmentados foi evidente, porém houve um ligeiro clareamento após o 14º dia de observação.

Degeneração da retina foi observada pela transmissão microscópica em uma dose equivalente de 2,8 vezes da dose humana máxima recomendada em uma base de mg/m² em um estudo de 3 meses em ratos albinos. Os efeitos foram mais pronunciados em ratas. Estudos adicionais para avaliação de patologia específica não foram conduzidos. A degeneração da retina não foi observada durante a avaliação histopatológica de retina dos olhos em qualquer dos estudos toxicológicos em qualquer das espécies usadas. A relevância desses achados em humanos não é conhecida.

Em um estudo carcinogênico, ratos machos desenvolveram tumores celulares de Leydig e hiperplasia. Tumores malignos foram notados predominantemente no útero de fêmeas com doses moderadas ou altas. Estas mudanças são efeitos muito conhecidos de agonistas dopaminérgicos em ratos após a terapia de sobrevida e são avaliados como não relevantes ao homem.

Os efeitos de rotigotina na reprodução foram investigados em ratos, coelhos e camundongos. A rotigotina não foi teratogênica em nenhuma das três espécies, mas foi embriotóxica em ratos e camundongos em doses maternas tóxicas. A rotigotina não influenciou na fertilidade masculina em ratos, porém claramente reduziu a fertilidade feminina em ratos e camundongos, devido aos efeitos nos níveis de prolactina que são particularmente significantes em roedores.

A rotigotina não induziu mutações genéticas no teste de Ames, porém, mostrou efeitos no teste in vitro de linfoma em ratos com ativação metabólica e efeitos mais fracos sem ativação metabólica. Este efeito mutagênico não pode ser atribuído ao efeito clastogênico da rotigotina. Este efeito não foi confirmado in vitro no teste do micronúcleo em ratos do teste de síntese de DNA sem marcação em ratos (UDS). Uma vez que ele corre mais ou menos paralelamente com uma diminuição relativa no crescimento total de células, deve estar relacionado ao efeito citotóxico do componente. No entanto, a relevância de um teste in vitro positivo de mutagenicidade não é conhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

A camada de suporte de NEUPRO contém alumínio. O adesivo deve ser removido se o paciente tiver que passar por ressonância magnética (MRI) ou cardioversão para evitar queimaduras.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Hipotensão ortostática

Os agonistas dopaminérgicos são conhecidos por impedir que a regulação sistêmica da pressão sanguínea resulte em hipotensão ortostática/postural. Estes eventos também são observados durante o tratamento com rotigotina, no entanto, a incidência foi similar aos pacientes tratados com placebo. Deve ser considerado o monitoramento da pressão sanguínea.

- Síncope

Síncope foi observada em estudos clínicos com rotigotina em frequência semelhante à observada em pacientes tratados com placebo. Uma vez que pacientes portadores de doença cardiovascular clinicamente importante não foram contemplados nestes estudos, pacientes com doença cardiovascular grave devem ser questionados quanto a sintomas de síncope e pré-síncope.

- Ataques súbitos de sono e sonolência

A rotigotina foi associada à sonolência e episódios de ataques súbitos de sono. Ataques súbitos de sono durante atividades diárias, em alguns casos sem sinais de alarme, foram relatados. Os prescritores devem reavaliar continuamente os pacientes com relação à sedação ou sonolência, uma vez que os pacientes podem não ter conhecimento dessas condições até que sejam diretamente questionados.

- Controle dos impulsos ou outros distúrbios relacionados

Os pacientes devem ser regularmente monitorados em relação o desenvolvimento de distúrbios de controle de impulsos. Pacientes e cuidadores devem estar cientes que os sintomas comportamentais do distúrbio de controle de impulso incluem jogo patológico, libido aumentada, hipersexualidade e compulsão em gastar e comprar e compulsão alimentar, e podem ocorrer em pacientes tratados com agonistas dopaminérgicos, incluindo rotigotina. Uma redução da dosagem ou término da terapia deve ser cuidadosamente considerada caso apareçam esses sintomas.

- Síndrome neuroléptica maligna

Sintomas de síndrome neuroléptica maligna foram relatados na retirada brusca da terapia dopaminérgica. Assim, sugere-se o tratamento gradual (ver item Posologia).

- Comportamento e pensamentos anormais

Comportamento e pensamentos anormais foram relatados e consistem em uma variedade de manifestações incluindo ideiação paranoica, alucinações, comportamento psicótico, desorientação, agitação, comportamento agressivo, ilusões e delírios.



- Complicações fibróticas

Casos de fibrose retroperitoneal, infiltração pulmonar, efusão pleural, espessamento pleural, pericardite e valvulopatia cardíaca foram relatados em alguns pacientes tratados com agentes dopaminérgicos derivados do ergot. Embora essas complicações possam ser resolvidas com a descontinuação do tratamento, a completa resolução do problema nem sempre ocorre. Mesmo acreditando que essas reações adversas estejam relacionadas com a estrutura da ergolina desses componentes, não se sabe se agonistas dopaminérgicos não derivados do ergot também podem causar esses efeitos.

- Aplicação de calor

Calor externo (luz solar excessiva, almofadas quentes e outras fontes de calor como sauna, banho quente) não deve ser aplicado na área do adesivo.

- Reações no local da aplicação

Reações na pele no local da aplicação podem ocorrer e geralmente são de intensidade leve a moderada. Recomenda-se que o local de aplicação seja alternado diariamente. O mesmo local não deve ser usado dentro de 14 dias. Se as reações no local da aplicação ocorrerem por vários dias ou forem persistentes, se tiver um aumento na gravidade ou se as reações na pele se espalharem para fora do local de aplicação, uma avaliação de risco/benefício para o paciente deve ser realizada.

Se houver um rash na pele ou irritação do sistema transdérmico, deve-se evitar a luz solar diretamente na área até que a pele seja curada, visto que a exposição pode gerar mudanças na coloração da pele. Se for observada uma reação generalizada na pele associada com o uso de **NEUPRO**, o medicamento deve ser descontinuado.

- Sensibilidade a sulfito

NEUPRO contém metabissulfito de sódio, um sulfito que pode causar alguns tipos de reações alérgicas incluindo sintomas anafiláticos e risco a vida ou episódios de asma menos graves em algumas pessoas suscetíveis.

- Edema periférico

Assim como outros agonistas dopaminérgicos, a rotigotina foi associada ao desenvolvimento de edema periférico em alguns pacientes com Doença de Parkinson.

Fertilidade, gravidez e lactação

- Mulheres com potencial para engravidar / Contracepção em homens e mulheres

Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos adequados para evitar a gravidez durante o tratamento com **NEUPRO**.

- Gravidez

Não há dados adequados do uso de rotigotina em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicaram qualquer efeito teratogênico em ratos e coelhos, mas foi observada embriotoxicidade em ratos e camundongos em doses materno-tóxicas (ver item Dados de segurança pré-clínica). O risco potencial em humanos é desconhecido. A rotigotina não deve ser utilizada durante a gravidez.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Amamentação

Pelo fato de a rotigotina diminuir a secreção de prolactina em humanos, a inibição da lactação é esperada. Estudos em ratos mostraram que a rotigotina e/ou seus metabólitos são excretados no leite materno. Devido à falta de dados em humanos, a amamentação deve ser descontinuada.

- Fertilidade

Para informações sobre estudos de fertilidade, ver item Dados de segurança pré-clínica.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

NEUPRO não tem influência na habilidade de dirigir e usar máquinas. Os pacientes tratados com rotigotina que apresentarem sonolência e/ou episódios de sono repentino devem ser aconselhados a não dirigir ou realizar atividades (por exemplo, operar máquinas) onde o estado de alerta prejudicado possa colocá-los ou a outros em risco de acidente sério ou morte até que os episódios recorrentes e sonolência tenham sido resolvidos (ver itens Advertências e Precaução e Interações Medicamentosas).

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas no início do tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Agonistas dopaminérgicos



Devido à rotigotina ser um agonista dopaminérgico, assume-se que os antagonistas dopaminérgicos, tais como os neurolépticos (por exemplo, fenotiazinas, butirofenonas, tioxantinas) ou metoclopramida, podem diminuir a efetividade da rotigotina.

- Medicamentos com efeitos sedativos

Devido aos possíveis efeitos adicionais, os pacientes devem ser aconselhados a terem cuidado quando estiverem usando medicamentos com efeitos sedativos ou outros depressores do SNC (Sistema Nervoso Central) (por exemplo, benzodiazepínicos, antipsicóticos, antidepressivos) ou álcool em combinação com rotigotina.

- L-dopa e carbidopa

A coadministração da L-dopa e carbidopa com rotigotina não apresentou efeito na farmacocinética da rotigotina, e vice-versa. A incidência de algumas reações adversas dopaminérgicas, como alucinações, discinesia e edema periférico, é geralmente maior quando administrada em combinação com L-dopa.

- Domperidona

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

- Contraceptivos orais

A coadministração de rotigotina (3 mg / 24 horas) não afetou a farmacodinâmica e farmacocinética de contraceptivos orais (0,03 mg de etinilestradiol, 0,15 mg de levonorgestrel).

- Omeprazol

A coadministração de omeprazol 40 mg / dia (inibidor de CYP2C19) não teve efeito no estado de equilíbrio farmacocinético da rotigotina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto possui prazo de validade de 24 meses.

Número de lote, datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

NEUPRO é um adesivo transdérmico do tipo matriz que contém três componentes principais: suporte flexível bege a marrom claro impresso com marca de identificação, matriz de silicone autoadesiva e suporte de liberação.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Após o uso, o adesivo ainda contém a substância ativa. Após a remoção, o adesivo usado deve ser dobrado ao meio com a parte adesiva para dentro para que a camada com o ativo não seja exposta, colocada no sachê original e então descartada fora do alcance das crianças.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

NEUPRO deve ser aplicado uma vez ao dia. O adesivo deve ser aplicado aproximadamente no mesmo horário diariamente. O adesivo se mantém na pele por 24 horas e então deve ser repostado por um novo em um local de aplicação diferente.

Dose em pacientes com Doença de Parkinson em estágio inicial

Uma dose diária única deve ser iniciada com 2 mg / 24 horas e então pode ser aumentada em incrementos semanais de 2 mg / 24 horas até uma dose efetiva de no máximo 8 mg / 24 horas.

4 mg / 24 horas pode ser uma dose efetiva em alguns pacientes. Para a maioria dos pacientes a dose efetiva é alcançada dentro de 3 a 4 semanas com doses de 6 mg / 24 horas ou 8 mg / 24 horas, respectivamente. A dose máxima é de 8 mg / 24 horas.

Dose em pacientes com Doença de Parkinson em estágio avançado com flutuações

Uma dose diária única deve ser iniciada com 4 mg / 24 horas e então pode ser aumentada em incrementos semanais de 2 mg / 24 horas até uma dose efetiva de no máximo 16 mg / 24 horas.

4 mg / 24 horas ou 6 mg / 24 horas podem ser a dose efetiva em alguns pacientes. Para a maioria dos pacientes, uma dose efetiva é alcançada dentro de 3 a 7 semanas com doses de 8 mg / 24 horas até uma dose máxima de 16 mg / 24 horas.



Para doses maiores que 8 mg / 24 horas, diversos adesivos devem ser usados para alcançar a dose final; por exemplo, 10 mg / 24 horas pode ser alcançada pela combinação de um adesivo de 6 mg / 24 horas e um de 4 mg / 24 horas.

Método de administração

O adesivo deve ser aplicado na pele limpa, seca e intacta do abdômen, coxa, quadril, flanco, ombro ou parte superior do braço. A reaplicação no mesmo local dentro de 14 dias deve ser evitada. **NEUPRO** não deve ser aplicado na pele que apresentar vermelhidão, irritada ou machucada (ver item Advertências e Precauções).

Manuseio e uso

Cada adesivo é disponibilizado em sachê e deve ser aplicado imediatamente após a abertura do sachê. Uma metade do plástico protetor deve ser removida e o lado colante deve ser aplicado na pele, pressionado firmemente. Então, o adesivo é dobrado e a segunda parte do plástico protetor é removida. A parte colante do adesivo não deve ser tocada. O adesivo deve ser pressionado firmemente com a palma da mão por cerca de 20 a 30 segundos, para que seja bem colado.

Se o paciente se esquecer de trocar o adesivo no horário usual ou se o adesivo descolar, outro adesivo deve ser aplicado para o restante do dia.

O adesivo não deve ser cortado em pedaços.

Descontinuação do tratamento

NEUPRO deve ser descontinuado gradualmente. A dose diária deve ser reduzida em etapas de 2 mg / 24 horas com uma redução de dose preferencialmente todos os dias, até a retirada completa de **NEUPRO** (ver item Advertências e Precauções).

Populações especiais

- Disfunção renal

O ajuste de dose não é necessário para pacientes com disfunção renal leve a grave incluindo pacientes em hemodiálise (ver item Propriedades Farmacocinéticas).

- Disfunção hepática

O ajuste de dose não é necessário em pacientes com falha hepática leve a moderada. A rotigotina não foi investigada em pacientes com disfunção hepática grave (ver item Propriedades Farmacocinéticas).

- População Pediátrica

NEUPRO não é recomendado para uso em crianças e adolescentes, visto que não há dados disponíveis de segurança e eficácia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança:

Com base na análise de um conjunto de estudos clínicos placebo-controlados, agrupados comparando um total de 1.307 pacientes tratados com **NEUPRO** e 607 pacientes tratados com placebo, 72,3% dos pacientes dos pacientes recebendo **NEUPRO** e 57,8% dos pacientes recebendo placebo relatou pelo menos uma reação adversa.

No início da terapia dopaminérgica, reações adversas como náusea e vômito podem ocorrer. Estas geralmente são de intensidade leve a moderada e são transitórias, mesmo que o tratamento continue.

As reações adversas a medicamentos relatadas em mais de 10% dos pacientes tratados com o adesivo transdérmico **NEUPRO** são náusea, vômito, reações no local da aplicação, sonolência, tonturas e dor de cabeça.

Em estudos em que os locais de aplicação foram intercalados como orientado na bula, 35,7% dos 830 pacientes usando o adesivo transdérmico de **NEUPRO** tiveram reação no local da aplicação. A maioria dessas reações foi de intensidade leve a moderada, limitadas às áreas de aplicação e apenas resultaram na descontinuação do tratamento em 4,3% de todos os indivíduos que receberam **NEUPRO**.

Tabela de reações adversas:

A seguinte tabela descreve as reações adversas do conjunto de estudos mencionados acima em pacientes com Doença de Parkinson. Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas de acordo com a frequência (número de pacientes esperados para ter a reação), utilizando-se as seguintes categorias: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade.



Classes de sistemas/órgãos de acordo com o MedDRA	Muito comum	Comum	Incomum	Raro	Desconhecido
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade, que pode incluir angioedema, edema na língua e edema labial		
Distúrbios psiquiátricos		Distúrbio de percepção ^a (incluindo alucinação, alucinação visual, alucinação auditiva, ilusão), insônia, distúrbio do sono, pesadelo, sonhos anormais, transtorno do controle dos impulsos ^a (incluindo jogo patológico, estereotipia/punding, compulsão por comprar ^c)	Ataque de sono/ataques súbitos de sono, paranoia, distúrbios de desejo sexual ^b (incluindo hipersexualidade, aumento da libido), estado de confusão, desorientação, agitação	Distúrbio psicótico, distúrbio obsessivo compulsivo, fome excessiva/transtorno alimentar ^b , comportamento agressivo/agressão, alucinações e <i>delirium</i> ,	Síndrome de desregulação dopaminérgica ^c
Distúrbios do sistema nervoso	Sonolência, tontura, dor de cabeça	Distúrbios de consciência ^a (incluindo síncope, síncope vasovagal, perda de consciência), discinesia, tontura postural, letargia, síndrome da cabeça caída ^{c,d}		Convulsão	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo					Rabdomiólise ^e
Distúrbios oculares			Visão turva, insuficiência visual, fotopsia		
Distúrbios dos ouvidos e dos labirintos		Vertigem			
Distúrbios cardíacos		Palpitação	Fibrilação atrial	Taquicardia supraventricular	
Distúrbios vasculares		Hipotensão ortostática, hipertensão	Hipotensão		
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Soluço			
Distúrbios gastrointestinais	Náusea, vômito	Constipação, boca seca, dispepsia	Dor abdominal		Diarreia ^e
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo		Eritema, hiperidrose, prurido	Prurido generalizado, irritação na pele, dermatite de contato	Rash generalizado	
Distúrbios do sistema reprodutivo e dos seios			Disfunção erétil		
Distúrbios gerais e reações no local da administração	Reações no local de aplicação e instilação ^a (incl. eritema, prurido, irritação, rash, dermatites, vesículas, dor, eczema, inflamação, inchaço, descoloração, pápulas, esfoliações, urticária, hipersensibilidade)	Edema periférico, condições astênicas ^a (incluindo fadiga, astenia, mal-estar)		Iritabilidade	
Investigações		Perda de peso, aumento da creatina-fosfoquinase - CPK	Enzimas hepáticas aumentadas (incluindo AST, ALT, GGT), aumento		



			do peso, aumento da frequência cardíaca		
Ferimentos, envenenamento e complicações processuais		Queda			

a - termo abrangente

b - observada em estudos open label (abertos)

c - observada durante a pós-comercialização

d - somente observada em pacientes com Doença de Parkinson



Experiência pós-comercialização: os dados da experiência pós-comercialização são consistentes com o perfil das reações adversas observadas nos estudos clínicos.

Descrição dos eventos adversos selecionados

- Ataque repentino de sono e sonolência

A rotigotina foi associada à sonolência incluindo sonolência excessiva durante o dia e episódios de ataque de sono repentino. Em casos isolados, o “ataque repentino de sono” ocorreu enquanto dirigia e resultou em acidente de carro. Ver item Advertências e Precauções.

- Controle dos impulsos

Jogo patológico, libido aumentada, hipersexualidade, compulsão por gastar ou comprar, fome excessiva e compulsão por comer podem ocorrer em pacientes tratados com agonistas da dopamina incluindo a rotigotina.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

As reações adversas mais prováveis seriam aquelas relacionadas ao perfil farmacodinâmico do agonista dopaminérgico, incluindo náusea, vômito, hipotensão, movimentos involuntários, alucinações, confusão, convulsões e outros sinais do estímulo dopaminérgico central.

Gerenciamento

Não existe antídoto conhecido para superdose de agonistas dopaminérgicos. Em caso de suspeita de superdose, a remoção do adesivo deve ser considerada. Após a remoção do adesivo a absorção de fármaco é parada e a concentração plasmática de rotigotina diminui rapidamente. O paciente deve ser monitorado de perto, incluindo a taxa cardíaca, ritmo cardíaco e pressão sanguínea. O tratamento da overdose pode necessitar de medidas de suporte geral para manter os sinais vitais. A diálise não deve ser considerada como benéfica porque a rotigotina não é eliminada pela diálise.

Se for necessária a descontinuação da rotigotina, isto deve ser feito gradualmente para prevenir síndrome neuroléptica maligna.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS 1.2361.0082

Responsável Técnico: Tânia Regina S. Bacci CRF-SP: 23.642

Fabricado por: LTS Lohman Therapie Systeme AG - Andernach - Alemanha

Embalado por: Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim am Rhein - Alemanha

Importado por: UCB Biopharma Ltda.

Avenida Brigadeiro Faria Lima, 4300 - 2º Andar - Itaim Bibi

CEP: 04538-132 - São Paulo - SP

C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

0302040047 R14 Rev. Junho/2019



SAC: 0800-166613



Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações das bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/04/2015	0347809/15-2	10458 - Medicamento Novo - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	21/01/2013	0049371/13-6	1458 - Medicamento Novo - Registro de Medicamento Novo	04/08/2014	-	-	-
19/5/2015	0436866/15-5	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Adesivos transdérmicos
7/8/2015	0701576/15-3	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS (atualização de razão social da empresa detentora de registro)	VP/VPS	Adesivos transdérmicos



21/03/2016	1386429/16-7	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS (atualização de responsabilidade técnica)	VP/VPS	4,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (2 MG / 24 H) 4,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (2 MG / 24 H) 9,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (4 MG / 24 H) 9,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (4 MG / 24 H) 13,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (6 MG / 24 H) 13,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (6 MG / 24 H) 18,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (8 MG / 24 H) 18,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (8 MG / 24 H)
01/11/2017	2169822/17-8	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS	VP/VPS	4,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (2 MG / 24 H) 4,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (2 MG / 24 H) 9,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (4 MG / 24 H) 9,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (4 MG / 24 H) 13,5 MG ADS



							E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (6 MG / 24 H) 13,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (6 MG / 24 H) 18,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (8 MG / 24 H) 18,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (8 MG / 24 H)
20/12/2017	2307904/17-5	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS (atualização de razão social e o endereço da empresa detentora de registro)	VP/VPS	4,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (2 MG / 24 H) 4,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (2 MG / 24 H) 9,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (4 MG / 24 H) 9,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (4 MG / 24 H) 13,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (6 MG / 24 H) 13,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (6 MG / 24 H) 18,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (8 MG / 24 H) 18,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (8 MG / 24 H)



21/02/2018	0136541/18-0	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	4,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (2 MG / 24 H) 4,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (2 MG / 24 H) 9,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (4 MG / 24 H) 9,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (4 MG / 24 H) 13,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (6 MG / 24 H) 13,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (6 MG / 24 H) 18,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (8 MG / 24 H) 18,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (8 MG / 24 H)
Petição atual	Petição atual	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	4,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (2 MG / 24 H) 4,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (2 MG / 24 H) 9,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (4 MG / 24 H) 9,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (4 MG / 24 H) 13,5 MG ADS



									TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (6 MG / 24 H) 13,5 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (6 MG / 24 H) 18,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 7 (8 MG / 24 H) 18,0 MG ADS TRANSD CT ENV AL/PAP x 28 (8 MG / 24 H)
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---