МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

# НЬЮПРО® (NEUPRO®)

**Регистрационный номер:** ЛП-001489

**Торговое название:** Ньюпро®

**МНН:** ротиготин

**Химическое название:** (6S)-6-{пропил[2-(2-тиенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидро-1-нафтол

**Лекарственная форма**: пластырь трансдермальный (ПТ)

**Состав**

ПТ 2 мг/24 ч

*Активное вещество:* ротиготин 4,50 мг/10 см$^2$.

*Вспомогательные вещества:* силиконовый клей [триметилсилоксан, гептан (40,0-70,0% м/м), диметилциклосилоксан D6, тетра(триметокси)силан, ксилен (< 1,0% м/м)] (BIO-PSA Q7-4301) 21,73 мг и (BIO-PSA Q7-4201) 21,73 мг, повидон (К = 81,0-97,2) 2,0 мг, натрия метабисульфит 0,00090 мг, аскорбил пальмитат 0,010 мг, альфа-токоферол 0,0248 мг; ПЭТФ пленка (силиконизированная алюминизированная окрашенная) 10 см$^2$; чернила для маркировки Bargofor (70145-1-P) [этилацетат, 2-метоксипропанол-1, этанол, 2-метоксипропанол-2, бисфенол-А-эпоксидная смола (М.м. < 700), вода, полиаминоамид-эпоксиаддукт, полипропиленовый воск, краситель красный 144, краситель желтый 95, краситель черный 7 (угольно-черный)] q.s.; полиэфирная пленка (покрытая фторполимером) 10 см$^2$.

ПТ 4 мг/24 ч

*Активное вещество:* ротиготин 9,00 мг/20 см$^2$.

*Вспомогательные вещества:* силиконовый клей [триметилсилоксан, гептан (40,0-70,0% м/м), диметилциклосилоксан D6, тетра(триметокси)силан, ксилен (< 1,0% м/м)] (BIO-PSA Q7-4301) 43,46 мг и (BIO-PSA Q7-4201) 43,46 мг, повидон (К = 81,0-97,2) 4,00 мг, натрия метабисульфит 0,00180 мг, аскорбил пальмитат 0,020 мг, альфа-токоферол 0,0496 мг; ПЭТФ пленка (силиконизированная алюминизированная окрашенная) 20 см$^2$; чернила для маркировки Bargofor (70145-1-P) [этилацетат, 2-метоксипропанол-1, этанол, 2-метоксипропанол-2, бисфенол-А-эпоксидная смола (М.м. < 700), вода, полиаминоамид-эпоксиаддукт, полипропиленовый воск,

краситель красный 144, краситель желтый 95, краситель черный 7 (угольно-черный)] q.s.; полиэфирная пленка (покрытая фторполимером) 20 $см^2$.

ПТ 6 мг/24 ч

*Активное вещество:* ротиготин 13,50 мг/30 $см^2$.

*Вспомогательные вещества:* силиконовый клей [триметилсилоксан, гептан (40,0-70,0% м/м), диметилциклосилоксан D6, тетра(триметокси)силан, ксилен (< 1,0 %м/м)] (BIO-PSA Q7-4301) 65,20 мг и (BIO-PSA Q7-4201) 65,20 мг, повидон (К = 81,0-97,2) 6,00 мг, натрия метабисульфит 0,00270 мг, аскорбил пальмитат 0,030 мг, альфа-токоферол 0,0744 мг; ПЭТФ пленка (силиконизированная алюминизированная окрашенная) 30 $см^2$; чернила для маркировки Bargofor (70145-1-P) [этилацетат, 2-метоксипропанол-1, этанол, 2-метоксипропанол-2, бисфенол-А-эпоксидная смола (М.м. < 700), вода, полиаминоамид-эпоксиаддукт, полипропиленовый воск, краситель красный 144, краситель желтый 95, краситель черный 7 (угольно-черный)] q.s.; полиэфирная пленка (покрытая фторполимером) 30 $см^2$.

ПТ 8 мг/24 ч

*Активное вещество:* ротиготин 18,00 мг/40 $см^2$.

*Вспомогательные вещества:* силиконовый клей [триметилсилоксан, гептан (40,0-70,0% м/м), диметилциклосилоксан D6, тетра(триметокси)силан, ксилен (< 1,0% м/м)] (BIO-PSA Q7-4301) 86,92 мг и (BIO-PSA Q7-4201) 86,92 мг, повидон (К = 81,0-97,2) 8,00 мг, натрия метабисульфит 0,00360 мг, аскорбил пальмитат 0,040 мг, альфа-токоферол 0,0992 мг; ПЭТФ пленка (силиконизированная алюминизированная окрашенная) 40 $см^2$; чернила для маркировки Bargofor (70145-1-P) [этилацетат, 2-метоксипропанол-1, этанол, 2-метоксипропанол-2, бисфенол-А-эпоксидная смола (М.м. < 700), вода, полиаминоамид-эпоксиаддукт, полипропиленовый воск, краситель красный 144, краситель желтый 95, краситель черный 7 (угольно-черный)] q.s.; полиэфирная пленка (покрытая фторполимером) 40 $см^2$.

**Описание**

Пластыри размером или 10 $см^2$ (содержащие 4,50 мг ротиготина), или 20 $см^2$ (содержащие 9,00 мг ротиготина), или 30 $см^2$ (содержащие 13,50 мг ротиготина), или 40 $см^2$ (содержащие 18,00 мг ротиготина), состоящие из трех слоев:

- эластичной основы от бежевого до светло-коричневого цвета квадратной формы со скругленными углами, с одной стороны полностью покрытой самоклеящейся матрицей, содержащей активное вещество, с другой стороны – с маркировкой торгового названия препарата и соответствующей дозировки (в мг/24 ч) на латинице;
- самоклеящейся непрозрачной бесцветной матрицы, содержащей активное вещество;

- прозрачной защитной пленки квадратной формы со скругленными углами, рассеченной на две части S-образной линией, закрывающей самоклеящуюся матрицу, содержащую активное вещество.

**Фармакотерапевтическая группа:** противопаркинсоническое средство – агонист дофаминовых рецепторов.

**Код АТХ:** N04BC09.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Ротиготин является неэрголиновым агонистом $D_{1-3}$-дофаминовых рецепторов (АДР), применяемым для лечения болезни Паркинсона. Терапевтический эффект ротиготина обусловлен активацией $D_3$, $D_2$, и $D_1$ рецепторов каудато-путаменального (базальных ядер – хвостатого и скорлупы) комплекса головного мозга. Ротиготин ослабляет выраженность клинических проявлений идиопатической болезни Паркинсона (ИБП).

***Данные клинических исследований***

Эффективность ротиготина для лечения больных ИБП подтверждена результатами 4-х рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований.

В 2-х исследованиях препарат назначали пациентам без сопутствующей терапии агонистами дофаминовых рецепторов, которые не получали препараты леводопы или получали их не более 6 месяцев. В качестве главного критерия оценки эффективности терапии использовали сумму баллов по II (повседневная активность) и III (двигательная активность) частям «Унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона» (УШОБП). В обоих исследованиях начальная доза ротиготина составляла 2 мг/24 ч. Её еженедельно повышали на 2 мг/24 ч до достижения оптимальной дозы, которая оставалась неизменнойв течение 6 месяцев.

В первом двойном слепом исследовании 177 пациентов принимали ротиготин и 96 пациентов принимали плацебо. В конце лечения оптимальная доза составила 6 мг/24 ч, у 91% пациентов она совпала с максимальной разрешенной дозой.

Улучшение на 20 % наблюдалось у 48% пациентов в группе ротиготина и у 19% - в группе плацебо, преимущество ротиготина составило 29% ($p<0,0001$). Улучшение по УШОБП в группе ротиготина составляло 3,98 баллов (сумма баллов до лечения - 29,9), тогда как в группе плацебо наблюдалось ухудшение на 1,31 балла (сумма баллов до лечения - 30,0). Разница между ротиготином и плацебо составила 5,28 баллов и являлась статистически значимой ($p<0,0001$).

Во втором двойном слепом исследовании 213 пациентов принимали ротиготин, 227 пациентов принимали ропинирол и 117 пациентов принимали плацебо. Пациентам, принимавшим ротиготин, подбиралась оптимальная доза в течение 4 недель, начиная от 2 мг/24ч до максимальной дозы 8 мг/24ч. У пациентов, принимавших ропинирол, максимальная доза

достигалась в течение 13 недель и составила 8 мг/24 ч. Пациенты находились на оптимальной дозе в течение 6 месяцев. В конце лечения в группе ротиготина оптимальная доза совпадала с максимальной разрешенной дозой 8 мг/24ч у 92 % пациентов.

Улучшение на 20 % наблюдалось у 52% пациентов в группе ротиготина, 68% - в группе ропинирола и у 30% - в группе плацебо. Различие между группами ротиготина и плацебо составило 21,7%, между ропиниролом и плацебо – 38,4%, а между ропиниролом и ротиготином – 16,6%. Значение улучшения по УШОБП достигло 6,83 баллов в группе ротиготина, 10,78 баллов – в группе ропинирола и 2,33 – у пациентов, принимавших плацебо (все различия были статистически значимы).

В 2-х других исследованиях ротиготин назначали пациентам, получавшим сопутствующую терапию препаратами леводопы. Начальная доза ротиготина 4 мг /24 ч еженедельно повышалась на 2 мг/24 ч до достижения оптимальной дозы. В качестве первичного критерия эффективности использовали продолжительность периода «выключения» (в часах).

В первом из этих двойных слепых исследований сравнивали эффективность ротиготина в дозе 8 мг /24 ч (113 пациентов) и 12 мг/24 ч (109 пациентов) и плацебо (119 пациентов). Пациенты находились на оптимальной дозе в течение 6 месяцев. В конце лечения улучшение на 30 % наблюдалось у 57% и 55% пациентов, соответственно на фоне приема 8 мг и 12 мг ротиготина в день, и у 34% больных в группе плацебо. Среднее уменьшение продолжительности периода «выключения» в период лечения ротиготином составило, соответственно, 2,7 ч и 2,1 ч, а в группе плацебо - 0,9 ч. (различия были статистически значимы).

Во втором двойном слепом исследовании 201 пациент принимал ротиготин, 200 пациентов принимали прамипексол и 100 пациентов принимали плацебо.

В группе ротиготина начальная доза составляла 4 мг/24ч и увеличивалась до максимальной дозы 16 мг/24ч.

В группе прамипексола начальная доза составляла 0,375 мг/день в течение первой недели, 0,75 мг/кг в течение второй недели и в дальнейшем увеличивалась на 0,75 мг/день в неделю до максимальной дозы 4,5 мг/день. В каждой группе пациентов лечение продолжалось в течение 4 месяцев. В конце лечения по крайней мере улучшение на 30 % наблюдалось у 60 % пациентов, принимающих ротиготин, у 67 % пациентов, принимающих прамипексол и у 35 % пациентов в контрольной группе.

Среднее уменьшение продолжительности периода «выключения» на фоне лечения ротиготином составило 2,5 ч, прамипексолом - 2,8 ч, плацебо - 0,9 ч (все различия между исследуемыми препаратами и плацебо были статистически значимы).

**Фармакокинетика**

***Всасывание***

После наклеивания пластыря трансдермального (ПТ) ротиготин непрерывно высвобождается и абсорбируется через кожу. Равновесные концентрации ротиготина достигаются через 1-2 дня после аппликации ПТ и поддерживаются в течение 24 ч в пределах тех же значений при однократном ежедневном применении ПТ. Пропорциональный дозе рост концентрации ротиготина в плазме наблюдается в диапазоне от 1 мг/сутки до 24 мг/сутки.

Примерно 45% ротиготина высвобождается из ПТ за 24 ч. Абсолютная биодоступность ротиготина при трансдермальном применении составляет около 37%.

Чередование участков аппликации ПТ может сопровождаться суточными колебаниями концентрации ротиготина в плазме крови. Различия в биодоступности ротиготина составляют от 2% (между плечом и боковой поверхностью туловища) до 46% (между надплечьем и бедром). Однако клинической значимости это не имеет.

***Распределение***

Связывание ротиготина с белками плазмы крови *in vitro* составляет около 92%. Кажущийся объем распределения равен примерно 84 л/кг.

***Метаболизм***

В организме ротиготин подвергается экстенсивному метаболизму, в основном, за счет N-дезалкилирования, а также прямой и опосредованной конъюгации. Данные исследований *in vitro* показывают, что катализировать N-дезалкилирование ротиготина способны различные изоферменты цитохрома Р450. Основные метаболиты биологически неактивны.

***Выведение***

Примерно 71% активного вещества ротиготина выводится через почки, меньшая часть (около 23%) выводится с калом.

Клиренс ротиготина при трансдермальном применении составляет около 10 л/мин, а период полувыведения - 5-7 ч. Выведение имеет двухфазный характер с первоначальным периодом полувыведения 2-3 часа.

Поскольку ротиготин из ПТ абсорбируется через кожу, влияние приема пищи и состояния желудочно-кишечного тракта на клинические характеристики ротиготина маловероятно

*Фармакокинетика у отдельных групп пациентов*

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью и почечной недостаточностью различной степени тяжести не наблюдалось значительного повышения концентрации ротиготина в плазме крови.

При нарушении функции почек в плазме крови повышается концентрация метаболитов ротиготина, но клиническая значимость этого явления неизвестна.

У больных с тяжелой печеночной недостаточностью ротиготин не изучался.

**Показания к применению**

Монотерапия (без совместного применения с препаратами леводопы) ранних стадий идиопатической болезни Паркинсона или в комбинации с препаратами леводопы (по мере прогрессирования заболевания), в том числе на поздних стадиях, на которых терапевтический эффект леводопы становится нестабильным и возникают моторные флуктуации (феномен «истощения» однократной дозы леводопы, феномен «включения-выключения»).

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к ротиготину и/или другим компонентам препарата, в том числе сульфитам
- Детский возраст до 18 лет (нет данных по безопасности и эффективности)

Проведение магнитно-резонансной томографии или кардиоверсии во время лечения препаратом противопоказано (см. «Особые указания»).

**С осторожностью**

Необходимо с осторожностью назначать ротиготин пациентам, принимающим седативные лекарственные препараты, бензодиазепины, антидепрессанты, употребляющим алкоголь (в связи с возможным взаимным усилением эффекта), а также пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (в связи с возможностью снижения клиренса ротиготина).

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Беременность

Контролируемые исследования ротиготина у беременных не проводились. Результаты доклинических исследований не выявили признаков тератогенной активности препарата, тем не менее, определенные дозы оказывали эмбриотоксическое действие. Потенциальный риск эмбриотоксического действия для человека остается неизвестным. Препарат Ньюпро® не следует применять во время беременности.

Период грудного вскармливания

Ротиготин снижает секрецию пролактина и уменьшает количество грудного молока. Согласно данным доклинических исследований, ротиготин и/или его метаболиты экскретируются с грудным молоком. В связи с отсутствием данных об экскреции ротиготина с грудным молоком у человека, грудное вскармливание следует прекратить.

Женщины детородного возраста

У женщин с сохраненной детородной функцией на фоне лечения препаратом Ньюпро® необходимо использовать адекватную контрацепцию с целью предотвращения беременности.

Фертильность

Влияние ротиготина на репродуктивность исследовали у крыс, кроликов и мышей. Тератогенный эффект ротиготина не был обнаружен у всех трех видов животных, но отмечалась эмбриотоксичность у крыс и мышей в дозах, токсичных для беременных самок.

Ротиготин не влиял на фертильность особей мужского пола у мышей, но отчетливо уменьшал фертильность особей женского пола у крыс и мышей в результате влияния на уровень пролактина, который играет важную роль у грызунов.

**Способ применения и дозы**

Препарат Ньюпро® применяется 1 раз в сутки, путем наклеивания пластыря трансдермального (ПТ) на чистый сухой неповрежденный участок кожи живота, передней и наружной поверхности бедра, боковой поверхности туловища, плеча и надплечья.

Рекомендации по дозированию даны исходя из номинального содержания ротиготина.

Пластырь, содержащий препарат, необходимо менять ежедневно, примерно в одно и то же время (продолжительность использования пластыря 24 часа).

Если пациент забыл приклеить пластырь в обычное время или пластырь отклеился, на время, оставшееся до очередной смены пластыря, следует воспользоваться новым пластырем.

Места наклеивания пластыря следует чередовать. Повторное наклеивание на одно и то же место допускается не ранее, чем через 14 дней.

Режим дозирования у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона

Начальная доза препарата составляет 2 мг/24 ч. С учетом индивидуальной переносимости и терапевтической эффективности дозу еженедельно повышают на 2 мг/24 ч до достижения эффективной дозы или до максимальной дозы 8 мг/24 ч.

Для некоторых больных доза 4 мг/24 ч может быть эффективной. Для большинства пациентов эффективная доза составляет 6 мг/24 ч или 8 мг/24 ч, которая достигается в течение 3-4 недель. Максимальная доза составляет 8 мг/24 ч.

Режим дозирования у пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона , сопровождающейся флуктуациями.

Лечение начинают с дозы препарата 4 мг/24 ч, еженедельно повышая ее на 2 мг/24 ч до достижения эффективной дозы или до максимальной дозы - 16 мг/24 ч.

Для некоторых больных доза 4 мг/24ч или 6 мг/24ч может быть эффективной. Для большинства пациентов этой группы эффективная доза достигается через 3-7 недель и составляет 8-16 мг/24 ч. Для достижения дозы свыше 8мг/24 ч следует использовать несколько пластырей.

Так как дозу Ньюпро® подбирают индивидуально, начиная с минимальной и постепенно увеличивая дозу до получения оптимального терапевтического эффекта, с учетом клинической переносимости, необходимость коррекции дозы в зависимости от пола, массы тела и возраста пациента отсутствует.

*Прекращение терапии*

Лечение препаратом нельзя прекращать резко. Отмену препарата Ньюпро® следует производить постепенно, снижая суточную дозу препарата по 2 мг/24 ч через день до полного прекращения приема препарата.

*Печеночная и почечная недостаточность*

Для пациентов с печеночной недостаточностью слабой или умеренной степени тяжести или с почечной недостаточностью, в том числе тех, которым показано проведение гемодиализа, дополнительной коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью прием препарата требует осторожности, поскольку клиренс ротиготина в данной группе может быть снижен. Ротиготин не изучался в группе пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. В случае нарастания печеночной недостаточности может потребоваться снижение дозы. Развитие острой почечной недостаточности может сопровождаться внезапным повышением концентрации ротиготина.

*Применение у детей и подростков*

Опыт применения препарата Ньюпро® у детей и подростков с болезнью Паркинсона отсутствует.

**При применении Ньюпро® рекомендуется следовать инструкциям, приведенным ниже**

Пластырь Ньюпро® нужно приклеивать на кожу *один раз в сутки.*

Пластырь должен оставаться на коже в течение 24 ч, после чего его следует удалить, а на другой участок кожи приклеить новый пластырь.

Перед нанесением нового пластыря необходимо убедиться в том, что старый пластырь удален.

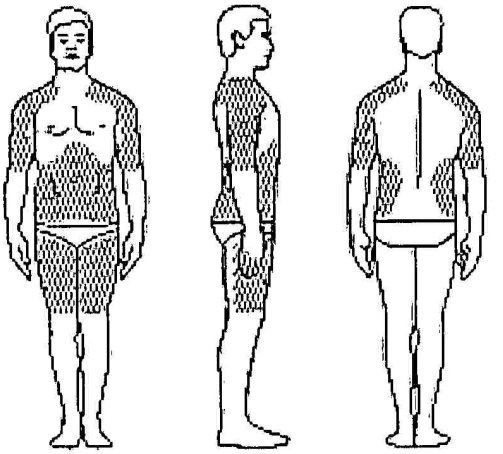
Пластырь рекомендуется менять каждый день приблизительно *в одно и то же время.*

Нельзя разрезать пластырь Ньюпро® на части.

*Куда прикреплять пластырь:*

Липкой стороной пластырь наклеивают на чистую, сухую, здоровую кожу на участки тела, выделенные на рисунке серым цветом:

- плечо
- надплечье
- живот
- передняя и боковая поверхности бедра
- боковая поверхность туловища



*Чтобы избежать раздражения кожи:*

- Чередуйте места наклеивания пластыря, например, на правую сторону тела в 1-й день, на левую сторону – во 2-й, на верхнюю половину тела – в 3-й, на нижнюю – в 4-й.
- Не рекомендуется наклеивать Ньюпро® на один и тот же участок кожи чаще чем один раз в течение 14 дней.
- Не наклеивайте пластырь на поврежденную, покрасневшую или раздраженную кожу.

Если после применения пластыря возникают поражения кожи, необходимо обратиться к врачу (см. раздел «Побочное действие»).

*Для предотвращения скольжения или отрыва пластыря:*

- Не следует наклеивать пластырь на участок, где он может натираться тесной одеждой.
- Нельзя использовать кремы, масла, лосьоны, порошки и другие средства ухода за кожей на том участке, где будет прикреплен пластырь или рядом с уже наклеенным пластырем.
- При необходимости прикрепить пластырь на кожу, покрытую волосами, нужно предварительно побрить этот участок. Пластырь наклеивается на участок, выбритый с давностью не более 3 дней.

Если пластырь оторвался, на время, оставшееся до очередной смены пластыря, следует воспользоваться новым пластырем.

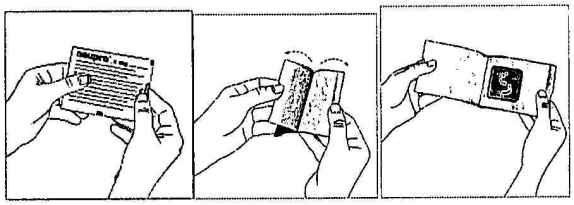
*Примечание*

- Принятие ванны, душа и выполнение физических упражнений не должны влиять на действие Ньюпро®. Тем не менее, нужно проверить, не отклеился ли пластырь после данных процедур.
- Рекомендуется избегать внешнего нагревания в месте наклеивания пластыря (например, нагревания на солнце, посещения сауны, горячих ванн, грелок).
- Если пластырь вызвал раздражение кожи, это место следует укрыть от прямого солнечного света для предупреждения изменения цвета этого участка кожи.

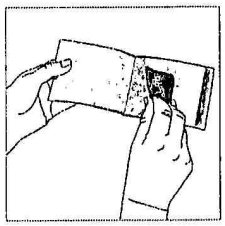
*Как использовать пластырь*

Каждый пластырь упакован в отдельный пакетик. Пластырь с препаратом Ньюпро® следует приклеивать на кожу сразу же после вскрытия пакетика и удаления защитной пленки.

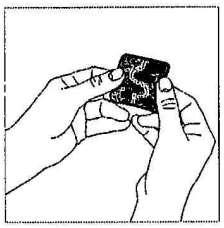
**1.** Для вскрытия пакетика нужно взять его с двух сторон, а затем открыть, сняв фольгу, как показано на рисунке.



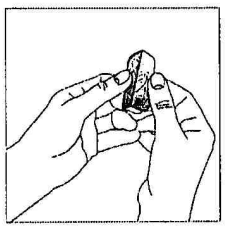
**2.** Нужно вынуть пластырь из пакетика.



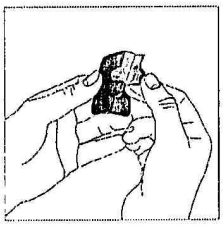
**3.** Липкая сторона пластыря закрыта прозрачной защитной пленкой. Следует держать пластырь обеими руками так, чтобы защитная пленка была обращена к вам.



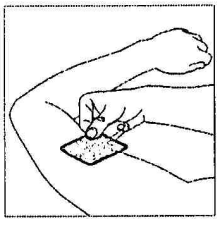
**4.** Затем нужно согнуть пластырь пополам таким образом, чтобы открылся S-образный разрыв защитной пленки.



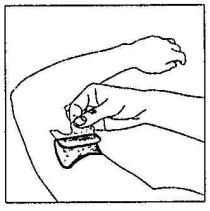
**5.** Не дотрагиваясь пальцами до липкой стороны пластыря, следует отделить одну сторону защитной пленки.



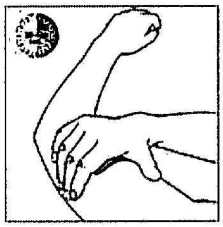
**6.** Держась другой рукой за оставшуюся часть защитной пленки пластырь наклеивают липкой поверхностью на кожу и плотно прижимают.



**7.** Отвернув другую сторону пластыря, нужно удалить оставшуюся защитную пленку.



8. Следует плотно прижать пластырь ладонью приблизительно на 20-30 секунд, чтобы обеспечить надежное прикрепление всех участков пластыря к коже.



Рекомендуется вымыть руки водой с мылом сразу же после наклеивания пластыря.

*Как удалять использованный пластырь*

Использованный пластырь нужно снимать медленно и осторожно.

После удаления пластыря участок кожи следует промыть теплой водой с мылом, удалив весь клей, оставшийся от пластыря. Для этого также можно использовать детское масло, если часть клейкой основы осталась на коже. Не рекомендуется использовать спирт или другие растворители, такие как жидкость для удаления лака, поскольку они могут вызвать раздражение кожи.

Выберете участок кожи, куда Вы будете наклеивать новый пластырь, и следуйте вышеприведенной инструкции.

*Если использована большая доза Ньюпро®, чем следует*

Применение Ньюпро® в дозах, превышающих назначенные врачом, может привести к побочным эффектам, таким как тошнота, рвота, низкое артериальное давление, галлюцинации (видимые или слышимые образы, которые не существуют на самом деле), спутанность сознания или чрезмерная сонливость, непроизвольные движения и судороги.

Если использована большая доза Ньюпро®, чем было прописано, следует удалить лишние пластыри и немедленно связаться с Вашим врачом.

*Если пластырь забыли заменить в обычное время,* его следует заменить сразу же, как об этом вспомнили: старый пластырь следует удалить, а новый приклеить. Если после удаления старого пластыря, новый пластырь забыли прикрепить, нужно приклеить новый пластырь сразу же, как об этом вспомнили.

В любом случае, очередную смену пластыря нужно провести в обычное время. Нельзя использовать двойную дозу, чтобы «компенсировать» пропущенную.

*Как прекращать лечение препаратом Ньюпро®*

Не допускается внезапное, без согласования с врачом, прекращение лечения препаратом Ньюпро®, поскольку в этом случае могут развиться такие симптомы как лихорадка, ригидность (скованность) мышц, обездвиженность, ощущение сердцебиения, нестабильность артериального давления, спутанность сознания или сниженный уровень сознания. Эти симптомы свидетельствуют о развитии *злокачественного нейролептического синдрома*, представляющего большую опасность для здоровья.

Для предупреждения возникновения подобных симптомов, суточную дозу Ньюпро® следует уменьшать постепенно, снижая ее на 2 мг/24 ч через день.

**Побочное действие**

При проведении клинических исследований у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, наиболее часто (более чем у 10% пациентов) наблюдались тошнота, рвота, реакции со стороны кожи в местах наклеивания пластыря, сонливость, головокружение, головная боль.

В начале терапии могут появиться тошнота и рвота легкой и умеренной степени выраженности, эти явления быстро проходят даже если лечение продолжается.

Ниже представлены сводные данные о побочных реакциях (ПР), отмеченных в ходе всех исследований у пациентов с ИБП (идиопатической болезнью Паркинсона), в соответствии с общепринятой системно-органной классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по частоте встречаемости: очень часто - (≥1/10); часто - (≥1/100, <1/10); нечасто - (≥1/1000, <1/100), редко - (≥1/10000, <1/1000) и очень редко - (<1/10000), частота не известна (не может быть оценена по имеющимся данным). В каждом диапазоне частот, ПР перечислены в порядке уменьшения клинической значимости.

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Нечасто: повышенная чувствительность, которая может проявляться в виде ангионевротического отека, отека языка и отека губы.

*Нарушения психики*

Часто: нарушения зрительного и слухового восприятия (включая визуальные и слуховые галлюцинации, зрительные иллюзии), нарушения сна, бессонница, кошмарные сновидения, патологические сновидения, расстройство побуждений, включая патологическое влечение к азартным играм, «пандинг» - повторные бессмысленные манипуляции с предметами, непреодолимое влечение к покупкам (ониомания).

Нечасто: приступы повышенной сонливости, внезапный дневной сон, параноидный психоз, нарушения сексуального влечения (гиперсексуальность и повышение либидо), спутанность сознания, дезориентация, ажитация.

Редко: психотические расстройства, обсессивно-компульсивные расстройства, агрессивное поведение/агрессия, неумеренная потребность в еде, компульсивное переедание, бред, делирий.

Частота неизвестна: синдром нарушенной регуляции дофамина.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Очень часто: сонливость, головная боль, головокружение.

Часто: нарушение сознания (обморок, вазо-вагальный обморок, потеря сознания), дискинезия, постуральное головокружение, летаргия.

Редко: судороги.

*Нарушения со стороны органа зрения*

Нечасто: нарушение зрительного восприятия, фотопсия (ложное ощущение света в глазах), нарушение остроты зрения.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*

Часто: вертиго.

*Нарушения со стороны сердца*

Часто: ощущение сердцебиения.

Нечасто: фибрилляция предсердий.

Редко: наджелудочковая тахикардия

*Нарушения со стороны сосудов*

Часто: постуральная гипотензия, повышение артериального давления.

Нечасто: снижение артериального давления

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Часто: икота.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Очень часто: тошнота, рвота.

Часто: запор, сухость во рту, диспепсия.

Нечасто: боль в животе

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Часто: эритема, гипергидроз, кожный зуд;

Нечасто: генерализованный кожный зуд, раздражение кожи, контактный дерматит.

Редко: генерализованная сыпь.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*

Нечасто: эректильная дисфункция.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

Очень часто: реакции в месте аппликации (эритема, зуд, раздражение, чувство жжения, дерматит, папулезная или везикулёзная сыпь, изменение цвета кожи, боль, воспаление, экзема, отек, ссадина, крапивница, гиперчувствительность);

Часто: периферические отеки, астенические состояния (повышенная утомляемость, астения, недомогание).

Редко: раздражительность.

*Исследования*

Часто: снижение массы тела, повышение активности креатининфосфокиназы (КФК), (см. *Особые популяции*)

Нечасто: повышение активности ферментов печени, в том числе, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение массы тела, тахикардия

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций*

Часто: падения.

*Дополнительная информация*

В клинических исследованиях при чередовании места аппликации пластыря в соответствии с инструкцией, у 35,7% из 830 пациентов ИБП, применявших Ньюпро®, отмечались *местные реакции.* В подавляющем большинстве эти реакции были легкой или средней тяжести и были ограничены зоной прикрепления пластыря. У 4,3% пациентов местные реакции стали причиной отказа от лечения.

Во время применения Ньюпро® наблюдалась *повышенная сонливость* (в том числе и днем), включая *эпизоды внезапного засыпания.* В отдельных случаях эпизоды внезапного засыпания происходили во время вождения автомобиля и приводили к дорожно-транспортным происшествиям.

*Расстройства побуждений*

При лечении агонистами дофаминовых рецепторов, включая Ньюпро®, наблюдались патологическое влечение к азартным играм, гиперсексуальность, повышенное половое влечение, компульсивные траты и покупки, компульсивное переедание.

*Особые популяции*

Повышение КФК выявлено при проведении клинических исследований в Японии. Большинство зарегистрированных побочных эффектов наблюдалось у 3,4% японских пациентов и у 1,9% пациентов, принимавших плацебо, было средней степени тяжести и проходило со временем.

**Передозировка**

Наиболее вероятные симптомы передозировки Ньюпро® являются следствием фармакологического действия агонистов дофаминовых рецепторов и включают тошноту, рвоту, снижение артериального давления, непроизвольные движения, галлюцинации, спутанность сознания, судороги и другие признаки центральной дофаминергической стимуляции. Специфический антидот при передозировке Ньюпро® отсутствует.

*При подозрении на передозировку необходимо решить вопрос об удалении пластыря с кожи.*

Концентрация ротиготина в крови начинает снижаться после удаления пластыря. Если необходимо прекратить лечение препаратом Ньюпро®, отмену препарата необходимо проводить

постепенно из-за риска развития *злокачественного нейролептического синдрома* (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Контроль за состоянием пациента следует осуществлять в условиях стационара, проводя мониторинг сердечного ритма, частоты сердечных сокращений и артериального давления (АД).

В связи с тем, что ротиготин более чем на 90% связывается с белками, польза от гемодиализа сомнительна. Лечение передозировки симптоматическое и предполагает мониторирование и поддержание жизненно важных функций.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Поскольку Ньюпро® относится к группе агонистов дофаминовых рецепторов, возможно снижение его эффективности при одновременном применении с антагонистами дофамина, например, нейролептиками (производными фенотиазина, бутирофенона, тиоксантена и др.) или метоклопрамидом. В связи с этим, необходимо избегать их совместного применения. В связи с возможным взаимным усилением эффекта ротиготин следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим седативные лекарственные препараты, бензодиазепины, антипсихотические средства, антидепрессанты, алкоголь.

Одновременное применение леводопы и карбидопы с ротиготином не оказывает воздействия на фармакокинетику ротиготина, а ротиготин не влияет на фармакокинетику леводопы и карбидопы.

При совместном применении домперидон не влияет на фармакокинетику ротиготина.

Омепразол, ингибитор изофермента CYP2C19, в суточной дозе 40 мг не оказывал влияния на фармакокинетику, в частности, метаболизм ротиготина, у здоровых добровольцев при одновременном приеме.

Ротиготин может потенцировать дофаминергический эффект леводопы, вызывать и/или обострять уже существующую дискинезию, что описано и для других агонистов дофаминовых рецепторов.

Совместное применение ротиготина (3 мг /24 ч) и пероральных контрацептивных средств (энинилэстрадиол 0,03 мг, левоноргестрел 0,15 мг) не изменяло фармакокинетику и фармакодинамику последних. Взаимодействие с другими лекарственными формами гормональных контрацептивных средств не изучено.

**Особые указания**

При недостаточном терапевтическом эффекте препарата Ньюпро® возможно применение других агонистов дофаминовых рецепторов.

Магнито - резонансная томография и кардиоверсия

**Защитный слой пластыря Ньюпро® содержит алюминий. Во избежание ожогов кожи перед проведением пациенту *магнитно-резонансной томографии или кардиоверсии* пластырь Ньюпро® следует удалить.**

Ортостатическая гипотензия

Известно, что агонисты дофаминовых рецепторов нарушают *системную регуляцию артериального давления,* вызывая постуральную/ортостатическую гипотензию. Этот эффект также наблюдался у пациентов, принимающих препарат Ньюпро®, однако при исследовании частота этих явлений была сопоставима с таковой при приеме плацебо.

Рекомендуется контролировать артериальное давление, особенно в начале лечения, в связи с общим риском развития ортостатической гипотензии, ассоциированной с дофаминергической терапией.

Обмороки

При проведении клинических исследований наблюдались *обмороки,* но их частота была сопоставима с таковой при приеме плацебо.

Эпизоды дневного засыпания и повышенной сонливости

При применении препарата Ньюпро® наблюдалась *повышенная сонливость и эпизоды внезапного засыпания.* Эпизоды внезапного засыпания отмечались и во время дневной активности, в некоторых случаях без каких-либо симптомов-предвестников. Врачи, назначающие препарат Ньюпро®, на протяжении всего курса терапии должны регулярно оценивать состояние пациентов в отношении повышенной сонливости, так как пациенты могут не осознавать наличия данного симптома, пока их напрямую не спросят об этом. При наличии у пациента проявлений повышенной сонливости необходимо решить вопрос о снижении дозы или прекращении терапии.

Злокачественный нейролептический синдром

При резкой отмене препаратов из группы агонистов дофаминовых рецепторов наблюдалось развитие симптомов, напоминающих *злокачественный нейролептический синдром.* Из этих соображений снижение дозы и отмену препарата Ньюпро® рекомендуется проводить постепенно (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Патологическое мышление и поведение

Сообщалось о *нарушении мышления и поведения,* включая параноидальные идеи, бред, галлюцинации, спутанность сознания, психозоподобное поведение, дезориентация, возбуждение или агрессивное поведение и делирий.

Фиброзные осложнения

У некоторых больных, получавших агонисты дофаминовых рецепторов из группы алкалоидов спорыньи, отмечались случаи развития легочных инфильтратов, поражения клапанного аппарата

сердца, перикардита, плеврального выпота, утолщения плевры, ретроперитонеального фиброза. Указанные осложнения могут разрешаться при прекращении применения данных препаратов, однако полное восстановление наблюдается не во всех случаях. Считается, что развитие указанных эффектов связано с эрголиновой структурой производных спорыньи, однако неизвестно, могут ли агонисты дофаминовых рецепторов, не относящиеся к производным спорыньи, вызывать вышеуказанные эффекты.

Нейролептические средства

Пациентам, принимающим агонисты дофаминовых рецепторов, не следует назначать нейролептики в качестве противорвотных средств.

Наблюдение у офтальмолога

Рекомендуется регулярное *наблюдение у офтальмолога,* особенно при появлении расстройств зрения.

Использование тепла

Область нанесения пластыря не должна подвергаться внешнему воздействию тепла (избыточный солнечный свет, электрические грелки и другие источники тепла, такие как сауна, горячие ванны)

Реакции в месте нанесения препарата

Могут наблюдаться *реакции в месте нанесения препарата,* обычно они бывают слабой и умеренной степени выраженности. Рекомендуется менять место наклеивания пластыря каждый день и соблюдать 14-дневный интервал перед повторным наклеиванием пластыря на один и тот же участок кожи.

Если в месте наклеивания пластыря развились реакции, сохраняющиеся в течение нескольких дней и стойкие, или если усилилась выраженность этих реакций или увеличилась площадь их распространения вне пределов пластыря, необходимо оценить пользу и риск дальнейшего применения препарата Ньюпро® для такого пациента. При появлении на фоне лечения Ньюпро® генерализованной кожной реакции (например, аллергической сыпи - эритематозной, макулезной, папулезной или кожного зуда), препарат следует отменить.

Дофаминэргические побочные реакции

Нужно иметь в виду, что при применении препарата Ньюпро® в комбинации с леводопой увеличивается частота развития таких *дофаминергических побочных реакций* как галлюцинации, дискинезия и периферические отеки.

Периферические отеки

В ходе клинических исследований пациентов с болезнью Паркинсона, уровень частоты периферических отеков около 4%, отмеченный за 6 месяцев исследования, оставался неизменным на протяжении всего последующего периода наблюдения в течение 36 месяцев.

Чувствительность к сульфитам

Препарат Ньюпро® содержит натрия метабисульфит. Известно, что *сульфиты* у некоторых пациентов могут вызывать аллергические реакции, в том числе анафилактические реакции и приступы бронхоспазма (включая жизнеугрожающие).

*Расстройства побуждений*

Необходимо мониторирование с целью выявления расстройств побуждений. Пациенты и лица, ухаживающие за пациентами должны быть осведомлены, что поведенческие расстройства, такие как патологическое влечение к азартным играм, повышенное половое влечение, гиперсексуальность, компульсивные траты или покупки, неумеренная постоянная потребность в еде и компульсивное переедание могут появиться у пациентов, принимающих агонисты дофаминовых рецепторов, в том числе, ротиготин. При появлении этих симптомов необходимо решить вопрос о снижении дозы или постепенном прекращении приема препарата.

**Влияние на способность управления автомобилем и работы с механизмами**

Ротиготин может существенно влиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

***Пациенты с повышенной сонливостью и/или эпизодами внезапного дневного сна должны быть информированы о том, что им необходимо исключить управление автомобилем и занятия такими видами деятельности, при выполнении которых снижение концентрации внимания может подвергнуть их самих или других людей риску получить серьёзную травму или повлечь смерть (например, управление производственными механизмами).***

*Специальные меры предосторожности при утилизации*

Удаленный с кожи пластырь Ньюпро® может содержать некоторое количество активного вещества. Использованный пластырь необходимо сложить пополам (липкой стороной внутрь), поместить его в оригинальный пакет и утилизировать в месте, недоступном для детей.

**Форма выпуска**

Пластырь трансдермальный 2 мг/24 ч (пластыри размером 10 $см^2$, содержащие 4,50 мг ротиготина), 4 мг/24 ч (пластыри размером 20 $см^2$, содержащие 9,00 мг ротиготина), 6 мг/24 ч (пластыри размером 30 $см^2$, содержащие 13,50 мг ротиготина), 8 мг/24 ч (пластыри размером 40 $см^2$, содержащие 18,00 мг ротиготина).

По 1 пластырю в индивидуальной упаковке (пакете) из комбинированного материала.

По 7 или 28 пакетов вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Упаковка для подбора дозы: по 7 пакетов каждой дозировки (2 мг/24 ч, 4 мг/24 ч, 6 мг/24 ч,

8 мг/24 ч) препарата вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

ЮСБ Мэньюфэкчуринг Айлэнд Лтд., Ирландия

Шеннон Индастриал Истейт, Шеннон, Ко. Клэр, Ирландия

**Производитель**

ЛТС Ломанн Терапи-Системе АГ, Ломаннштрассе 2 D-56626 Андернах, Германия.

*Вопросы и претензии потребителей направлять по адресу:*

ООО «ЮСБ Фарма», Москва,105082, Переведеновский пер., д.13, стр.21.

Тел.: (495) 644 33 22;

Факс: (495) 644 33 29

Менеджер по регистрации Соболева Л.М.

Общество с ограниченной ответственностью ОГРН 1067761783341 «ЮСБ Фарма» «UCB Pharma» * МОСКВА *

МЗ РФ ФГБУ НЦЭСМП ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 9

92723