

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REQUIP XL 2 mg uzatılmış salımlı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Ropinirol: 2 mg (2,28 mg ropinirol hidroklorüre eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat: 46,32 mg (inek sütünden elde edilir.)

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet.

Pembe renkli, kapsül şeklinde, film kaplı tabletlerdir. Tabletlerin bir yüzünde "GS", diğer yüzünde "3V2" baskısı vardır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

REQUIP XL, aşağıdaki durumlarda Parkinson hastalığının tedavisinde endikedir:

- Levodopa başlanmasını geciktirmek için monoterapi olarak başlangıç tedavisinde
- Hastalık seyri boyunca, levodopanin etkisi azaldığında veya tutarsız hale geldiğinde ve terapötik etkide dalgalanmalar meydana geldiğinde ("doz sonu" veya "on-off" tip dalgalanmalar) levodopa ile kombinasyon halinde

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

##### Yetişkinler:

Etkililik ve tolerabiliteye göre bireysel doz ayarlaması önerilmektedir.

##### Başlangıç titrasyonu:

Ropinirol uzatılmış salımlı tabletin başlangıç dozu ilk hafta için günde bir kere 2 mg'dır; doz, ikinci haftadan itibaren günde bir kere 4 mg'a yükseltilmelidir. Ropinirol uzatılmış salımlı tablet için günde bir kere 4 mg dozda terapötik yanıt görülebilir.

##### Terapötik rejim:

Hastalarda tedavi, semptomatik kontrol sağlayan en düşük ropinirol uzatılmış salımlı tablet dozu ile sürdürülmelidir.

Günde bir kere 4 mg ropinirol uzatılmış salımlı tablet dozu ile yeterli semptomatik kontrolün sağlanmadığı veya sürdürülemediği durumlarda, günlük doz haftalık olarak veya daha uzun bir süre aralığında 2 mg artırılarak, günde bir kez 8 mg ropinirol uzatılmış salımlı tablet dozuna yükseltilebilir.

Günde bir kere 8 mg ropinirol uzatılmış salımlı tablet dozu ile halen yeterli semptomatik kontrol sağlanamazsa veya sürdürülemezse, günlük doz iki haftalık veya daha uzun zaman aralığıyla 2 mg ila 4 mg'lık artışlarla yükseltilebilir. Ropinirol uzatılmış salımlı tabletin maksimum günlük dozu 24 mg'dır.

Ropinirol uzatılmış salımlı tabletin mevcut en yüksek etkinlik gücünden faydalanmak için, gereken doza ulaşmayı sağlayacak en az sayıda ropinirol uzatılmış salımlı tabletin hastalara reçete edilmesi önerilmektedir.

Tedavi bir gün veya daha uzun süre kesilirse, doz titrasyonu ile yeniden başlanması düşünülmelidir (yukarıya bakınız).

REQUIP XL uzatılmış salımlı tablet levodopaya ek olarak uygulandığında, klinik yanıtla bağlı olarak levodopa dozunun aşamalı olarak azaltılması mümkün olabilir. Klinik çalışmalarda, REQUIP XL uzatılmış salımlı tableti eş zamanlı olarak alan hastalarda levodopa dozu yaklaşık %30 oranında aşamalı olarak azaltılmıştır. Levodopa ile kombinasyon halinde REQUIP XL uzatılmış salımlı tablet alan ilerlemiş Parkinson hastalığı olan hastalarda, REQUIP XL uzatılmış salımlı tablet için yapılan başlangıç titrasyonu sırasında diskineziler görülebilir. Klinik çalışmalarda levodopa dozunun azaltılmasının diskinezilerde düzelmeye sağlayabileceği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Başka bir dopamin agonistinden ropinirole geçiş sırasında, ropinirol başlatılmadan önce söz konusu ilacın pazarlama ruhsatı sahibinin ilacı bırakmaya dair kılavuzu takip edilmelidir.

Diğer dopamin agonistleri ile olduğu gibi, ropinirol tedavisini de bir haftalık bir dönemde günlük dozu aşamalı olarak azaltarak sonlandırmak gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

**REQUIP film kaplı (çabuk salımlı) tabletten REQUIP XL uzatılmış salımlı tablete geçiş:**

Hastalar bir gecede REQUIP film kaplı (çabuk salımlı) tabletten REQUIP XL uzatılmış salımlı tabletlere geçebilirler. REQUIP XL uzatılmış salımlı tabletin dozu, hastanın aldığı REQUIP film kaplı (çabuk salımlı) tabletin toplam günlük dozunu temel almalıdır. Aşağıdaki tablo, REQUIP film kaplı (çabuk salımlı) tabletten geçiş yapan hastalar için REQUIP XL uzatılmış salımlı tabletin önerilen dozunu göstermektedir:

**REQUIP film kaplı (çabuk salımlı) tabletten REQUIP XL uzatılmış salımlı tablete geçiş:**

<b>REQUIP film kaplı (çabuk salımlı) Tablet Toplam günlük doz (mg)</b>	<b>REQUIP XL uzatılmış salımlı Tablet Toplam günlük doz (mg)</b>
0,75-2,25	2
3-4,5	4
6	6
7,5-9	8
12	12
15-18	16
21	20
24	24

REQUIP XL uzatılmış salımlı tablete geçişten sonra doz, terapötik yanıtla dayalı olarak ayarlanabilir (bkz. “Başlangıç titrasyonu” ve “Terapötik rejim”).

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

REQUIP XL günlük tek doz şeklinde, her gün aynı saatte alınmalıdır.

Yüksek yağ içerikli yemekler bazı hastalarda EAA ve  $C_{maks}$  değerlerini iki katına çıkarabilir (bkz. Bölüm 5.2).

**Uygulama şekli:**

Tabletler bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemeli, kırılmamalı ya da bölünmemelidir. REQUIP XL yemeklerle birlikte veya tek başına alınabilir (bkz. Bölüm 5.2).

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Hafif-orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30-50 ml/dk) ropinirol klirensinde hiçbir değişiklik gözlenmemesi bu popülasyonda doz ayarlaması yapılmasının gerekmediğini göstermektedir.

Son evre renal yetmezliği olan hastalarda (hemodiyalizdeki hastalar) ropinirol kullanımına ilişkin bir çalışma, bu hastalarda aşağıdaki gibi doz ayarlaması yapılması gerektiğini göstermiştir:

REQUIP XL için önerilen başlangıç dozu günde bir kez 2 mg'dır. Dozun artırılması tolerabilite ve etkililiğe göre yapılır. Düzenli diyaliz uygulanan hastalarda önerilen en yüksek doz günde 18 mg'dır. Diyaliz sonrası ek doz uygulaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 ml/dk) olup düzenli diyaliz uygulanmayan hastalarda ropinirol kullanımı araştırılmamıştır.

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ropinirol kullanımı araştırılmamıştır. Bu hastalarda ropinirol kullanılması önerilmez.

**Pediyatrik popülasyon:**

**Çocuklar ve adolesanlar:**

Ropinirolün 18 yaşın altındaki hastalarda güvenlilik ve etkililiği saptanmamıştır. Bu nedenle, bu yaş grubundaki hastalarda REQUIP XL kullanımı tavsiye edilmemektedir.

**Geriyatrik popülasyon:**

65 yaş ve üzerindeki hastalarda ropinirol klirensi yaklaşık %15 azalmaktadır. Farklı bir doz ayarlaması gerekli olmasa da ropinirol dozu, optimal klinik yanıtı göre tolerabilitenin dikkatli izlemiyle bireysel olarak titre edilmelidir.

75 yaş ve üzeri hastalarda tedavi başlangıcı sırasında daha yavaş doz titrasyonu düşünülebilir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Ropinirole ve ilacın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Düzenli hemodiyaliz olmadan şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 ml/dk).
- Karaciğer yetmezliği

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

##### Psikiyatrik veya psikotik bozukluklar:

Majör psikiyatrik veya psikotik bozuklukları olan ya da öyküsünde bu bozukluklar bulunan hastalar, potansiyel faydalar risklerden daha ağır basmadıkça dopamin agonistleri ile tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.5).

##### Hipotansiyon:

Hipotansiyon riski nedeniyle, özellikle tedavi başlangıcında, ciddi kardiyovasküler hastalığı (özellikle kalp yetmezliği) olan hastalarda kan basıncının takip edilmesi önerilir.

##### Dürtü kontrol bozuklukları:

Hastalar, dürtü kontrol bozukluklarının gelişimi açısından düzenli olarak takip edilmelidir. Hastalar ve bakıcıları, REQUIP XL dahil olmak üzere dopamin agonistleriyle tedavi edilen hastalarda; alışılmadık kumar oynama dürtüsü, libidoda artış, hiperseksüalite, kompulsif harcama veya alışveriş bağımlılığı, aşırı yeme ve kompulsif yeme dahil olmak üzere dürtü kontrol bozukluklarının davranışsal semptomlarının meydana gelebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu tip semptomlar gelişirse dozun azaltılması/aşamalı olarak bırakılması düşünülmelidir. Dürtü kontrol bozuklukları özellikle yüksek dozlarda bildirilmiş ve doz azaltımını veya tedavinin sonlandırılmasını takiben genellikle tersine çevrilebilmiştir. Bazı vakalarda kompulsif davranış geçmişi gibi risk faktörleri görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8).

##### Mani:

Mani gelişimi açısından hastalar düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve bakıcıları, REQUIP XL ile tedavi edilen hastalarda dürtü kontrol bozuklukları semptomları ile birlikte veya bunlar olmaksızın mani semptomlarının meydana gelebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu tip semptomlar gelişirse dozun azaltılması/aşamalı olarak bırakılması düşünülmelidir.

##### Somnolans ve ani başlayan uyku atakları:

Ropinirol, özellikle Parkinson hastalarında, somnolans ve ani başlayan uyku atakları ile ilişkilendirilmiştir. Günlük aktiviteler sırasındaki ani başlayan uyku durumu, bazı vakalarda farkındalık veya uyarı işaretleri olmaksızın bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve ropinirol tedavisi sırasında araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir. Somnolans ve/veya ani başlayan uyku atakları deneyimleyen hastalar araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır. Dozajın düşürülmesi ya da tedavinin sonlandırılması düşünülebilir.

##### Nöroleptik malign sendrom:

Dopaminerjik tedavinin ani bir şekilde geri çekilmesiyle nöroleptik malign sendroma işaret eden semptomlar bildirilmiştir. Dolayısıyla, tedavinin aşamalı olarak bırakılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

##### Hızlı gastrointestinal geçiş:

REQUIP XL tablet, ilacın 24 saat süresince salınması için tasarlanmıştır. Gastrointestinal geçişin hızlı olması halinde ilaç salımının tam olmamasına yol açabilir ve kalan ilaç feçese geçebilir.

##### Dopamin agonist geri çekilme sendromu (DAWS):

DAWS, ropinirol dahil olmak üzere dopamin agonistleri ile bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Parkinson hastalığı olan hastalarda tedaviyi bırakmak için ropinirol aşamalı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Sınırlı veriler, dürtü kontrol bozuklukları olan ve günlük

yüksek doz ve/veya yüksek kümülatif dozlarda dopamin agonistleri alan hastaların DAWS gelişimi için daha yüksek risk altında olabileceğini düşündürmektedir. Yoksunluk semptomları; apati, kaygı, depresyon, yorgunluk, aşırı terleme, ağrı ve levodopaya yanıt vermemeyi kapsamaktadır. Ropinirolü aşamalı olarak azaltmadan ve kesmeden önce, hastalar potansiyel yoksunluk semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Tedavinin azaltılması ve kesilmesi sırasında hastalar yakından izlenmelidir. Şiddetli ve/veya kalıcı yoksunluk semptomları durumunda, ropinirolün en düşük etkili dozda geçici olarak yeniden uygulanması düşünülebilir.

#### Halüsinasyonlar:

Halüsinasyonlar, dopamin agonistleri ve levodopa tedavisinin bir yan etkisi olarak bilinmektedir. Hastalara halüsinasyonlar oluşabileceği bildirilmelidir.

#### REQUIP XL'in içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler:

REQUIP XL laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Ropinirol ve L-dopa veya domperidon arasında bu ilaçların dozunun ayarlanmasını gerektirecek farmakokinetik bir etkileşim yoktur.

Nöroleptikler ve sülpirid veya metoklopramid gibi diğer santral etkili dopamin antagonistleri ropinirolün etkililiğini azaltabilirler. Bu nedenle, bu ilaçların REQUIP XL ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Yüksek doz östrojen ile tedavi edilen hastalarda ropinirolün plazma konsantrasyonlarının arttığı gözlenmiştir. Hormon replasman tedavisi (HRT) alan hastalarda REQUIP XL tedavisine normal şekilde başlanabilir. Bununla birlikte, ropinirol tedavisi sırasında hormon replasman tedavisi durdurulursa veya başlatılırsa doz ayarlaması gerekli olabilir.

Ropinirol, esas olarak sitokrom P450 enzim CYP1A2 tarafından metabolize edilir. Parkinson hastalarında yapılan bir farmakokinetik çalışmada (günde üç kere, 2 mg ropinirol film kaplı (hızlı salımlı salımlı) tablet dozu), siprofloksasinin potansiyel advers olay riskiyle birlikte ropinirolün  $C_{maks}$  ve EAA değerlerini sırasıyla yaklaşık %60 ve %84 oranında artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, halen ropinirol alan hastalara CYP1A2 inhibitörü olan siprofloksasin, fluvoksamin veya enoksasin gibi ilaçlara başlandığında veya bu ilaçlar kesildiğinde ropinirol dozunun ayarlanması gerekebilir.

Parkinson hastalarında ropinirol (günde üç kere, 2 mg ropinirol film kaplı (hızlı salımlı) tablet dozu) ve CYP1A2 substratlarından olan teofilin arasındaki farmakokinetik etkileşim çalışmasında, ne teofilin ne de ropinirol farmakokinetiğinde değişiklik görülmemiştir.

Sigara içmenin CYP1A2 metabolizmasını uyardığı bilindiğinden, REQUIP XL tedavisi sırasında hastalar sigara içmeyi bırakırsa veya başlarsa doz ayarlaması gerekli olabilir.

K vitamini antagonistleri ve ropinirol kombinasyonu alan hastalarda dengelenmemiş Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) vakaları bildirilmiştir. Yakın klinik ve biyolojik (INR) izlem gereklidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Hiçbir etkileşim çalışması yoktur. Veri yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:**

Hiçbir etkileşim çalışması yoktur.

**4.6. Gebelik ve laktasyon****Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: C

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):**

Ropinirolün çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı ve/veya doğum kontrolü (kontrasepsiyon) üzerinde etkisine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

**Gebelik dönemi:**

Gebe kadınlarda ropinirol kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur. Ropinirol konsantrasyonları gebelik sırasında kademeli olarak artabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda üreme toksisitesi gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. REQUIP XL, hasta için potansiyel yarar fetüs için potansiyel riski aşmadığı sürece gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

**Laktasyon dönemi:**

Ropinirol ile bağlantılı maddelerin, emziren sıçanlarda süte geçtiği gösterilmiştir. Ropinirol ve metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bir çocuğun maruz kalacağı risk dışlanamaz. Laktasyonu inhibe edebileceğinden, emziren annelerde REQUIP XL kullanılmamalıdır.

**Üreme yeteneği/Fertilite:**

Ropinirolün insan fertilitesi üzerindeki etkilerine yönelik veri mevcut değildir. Sıçanlarda gerçekleştirilen dişi fertilitesi çalışmalarında implantasyon üzerinde etkiler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Sıçanlarda erkek fertilitesi üzerinde etkiler gözlenmemiştir.

**4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Ropinirol araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilir. Ropinirol tedavisi sırasında halüsinasyonlar, somnolans ve/veya ani uykuya dalma nöbetleri yaşayan hastalar, bu ani uyku nöbetleri ve/veya somnolans durumları düzelene kadar araç kullanmaktan veya dikkat eksikliğinin kendilerinin ya da diğer kişilerin ciddi yaralanma veya ölüm riskine neden olabileceği aktivitelerden uzak durmaları konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

**4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler, sistemik organ sınıflarına ve sıklıklarına göre aşağıda listelenmiştir. Klinik çalışmalarda bildirilen bu istenmeyen etkiler, monoterapi veya levodopaya ek tedavi kullanımlarına göre sınıflandırılmıştır.

Sıklıklar; çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ve  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ve  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ve  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde tanımlanmıştır.

İstenmeyen etkiler her bir frekans grubu içerisinde azalan ciddiyet sıralamasına göre listelenmiştir.

### Klinik çalışma verileri

#### **Parkinson hastalarında bildirilen advers ilaç reaksiyonları**

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, REQUIP uzatılmış salımlı veya film kaplı (çabuk salımlı) tabletlerle 24 mg/gün'e kadar olan dozlarda Parkinson hastalığı ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda ya da pazarlama sonrası raporlarda bildirilmiştir:

	<b>Monoterapide</b>	<b>Levodopaya ek tedavide</b>
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>		
Bilinmiyor	Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ürtiker, anjiyödem, deri döküntüsü, prurit dahil)	Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ürtiker, anjiyödem, deri döküntüsü, prurit dahil)
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>		
Yaygın	Halüsinasyon	Halüsinasyon
		Konfüzyon
Yaygın olmayan	Deliryum, delüzyon, paranoya dahil psikotik reaksiyonlar (halüsinasyonlar dışında)	Deliryum, delüzyon, paranoya dahil psikotik reaksiyonlar (halüsinasyonlar dışında)
Bilinmiyor	Dürtü kontrol bozuklukları: REQUIP XL de dahil olmak üzere, dopamin agonistleriyle tedavi edilen hastalarda patolojik düzeyde kumar oynama dürtüsü, libidoda artış, hiperseksüalite, kompulsif harcama veya satın alma, aşırı yeme ve kompulsif yeme meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4).	Dürtü kontrol bozuklukları: REQUIP XL de dahil olmak üzere, dopamin agonistleriyle tedavi edilen hastalarda patolojik düzeyde kumar oynama dürtüsü, libidoda artış, hiperseksüalite, kompulsif harcama veya satın alma, aşırı yeme ve kompulsif yeme meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4).
	Mani (bkz. Bölüm 4.4)	Mani (bkz. Bölüm 4.4)
	Agresyon*	Agresyon*
	Dopamin disregülasyon sendromu	Dopamin disregülasyon sendromu
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>		
Çok yaygın	Somnolans	Somnolans**
	Senkop	Diskinezi***
Yaygın	Sersemlik (vertigo dahil), ani uyku başlangıcı	Sersemlik (vertigo dahil), ani uyku başlangıcı
Yaygın olmayan	Gündüz aşırı somnolans	Gündüz aşırı somnolans
<b>Vasküler hastalıklar</b>		
Yaygın		Postüral hipotansiyon, hipotansiyon
Yaygın olmayan	Postüral hipotansiyon, hipotansiyon	

<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>		
Çok yaygın	Mide bulantısı	Mide bulantısı****
Yaygın	Konstipasyon, mide yanması	Konstipasyon, mide yanması
	Kusma, abdominal ağrı	
<b>Hepatobiliyer hastalıklar</b>		
Bilinmiyor	Hepatik reaksiyonlar, başlıca karaciğer enzimlerinde artış	Hepatik reaksiyonlar, başlıca karaciğer enzimlerinde artış
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>		
Yaygın	Periferel ödem	Periferel ödem
	Bacak ödemi	
Bilinmiyor	Dopamin agonist geri çekilme sendromu (apati, anksiyete, depresyon, yorgunluk, terleme ve ağrı dahil)*****	Dopamin agonist geri çekilme sendromu (apati, anksiyete, depresyon, yorgunluk, terleme ve ağrı dahil)*****

\*Agresyon, kompulsif semptomlarla olduğu kadar psikotik reaksiyonlarla da ilişkilendirilmiştir.

\*\*Somnolans, hızlı salımlı ek tedavinin incelendiği klinik çalışmalarda çok yaygın olarak ve uzatılmış salımlı ek tedavinin incelendiği klinik çalışmalarda yaygın olarak bildirilmiştir.

\*\*\*İleri Parkinson hastalığı olan hastalarda ropinirolün başlangıç titrasyonu sırasında diskineziler meydana gelebilir. Klinik çalışmalarda, levodopa dozunun azaltılmasının diskineziyi düzeltebileceği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

\*\*\*\*Mide bulantısı, hızlı salımlı ek tedavinin incelendiği klinik çalışmalarda çok yaygın olarak ve uzatılmış salımlı ek tedavinin incelendiği klinik çalışmalarda yaygın olarak bildirilmiştir.

\*\*\*\*\*Ropinirol de dahil olmak üzere, dopamin agonistleri aşamalı olarak azaltılırken veya kesilirken non-motor advers etkiler ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4).

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Ropinirolün doz aşımı belirtileri genellikle ilacın dopaminerjik aktivitesi ile ilgilidir. Bu belirtiler nöroleptikler veya metoklopramid gibi dopamin antagonistleri ile yapılan uygun tedavi ile hafifletilebilir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antiparkinson ilaçlar/Dopamin agonistleri  
ATC kodu: N04BC04

### Etki mekanizması:

Ropinirol, striatal dopamin reseptörlerini stimüle eden bir non-ergolin D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> dopamin agonistidir.

Parkinson hastalığı nigral striatal sistemde belirgin bir dopamin eksikliğiyle karakterizedir. Ropinirol, striatal dopamin reseptörlerini stimüle ederek bu eksikliği azaltır.

Ropinirol, prolaktin salgısını inhibe etmek üzere hipotalamus ve hipofiz üzerinde etki gösterir.

### Klinik etkililik:

Erken fazda Parkinson hastalığı olan 161 hasta üzerinde gerçekleştirilen, monoterapinin uygulandığı 36 haftalık, çift kör, üç dönemlik bir çapraz geçiş çalışması, EQUIP XL uzatılmış salımlı tabletin, birincil sonlanım noktası olan, Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) motor skorunda başlangıca göre değişim açısından (UPDRS motor skorunda 3 puanlık bir eşit etkinlik marjini belirlenmiştir) EQUIP film kaplı (çabuk salımlı) tabletlere göre etkinliğinin daha az olmadığı gösterilmiştir. Çalışma sonlanım noktasında EQUIP XL uzatılmış salımlı tablet ve EQUIP film kaplı (çabuk salımlı) tablet arasındaki ayarlanmış ortalama farklılık -0,7 puandır (% 95 GA: [-1,51, 0,10], p = 0,0842).

Alternatif tablet formülasyonunun benzer bir dozuna bir gecede geçiş yapıldıktan sonra, advers olay profilinde herhangi bir farklılık belirlenmemiştir ve hastaların %3'ünden azında doz ayarlaması gerekli olmuştur (Tüm doz ayarlamaları bir doz düzeyinde olan artışlardır. Hiçbir hastada bir doz azaltımı gerekli olmamıştır).

Levodopa alırken optimal olarak kontrol edilemeyen Parkinson hastalığı olan hastalarda EQUIP XL uzatılmış salımlı tablet ile ilgili 24 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu bir çalışmada, birincil sonlanım noktası olan uyanık "off" süresinde başlangıca göre değişim açısından plaseboya göre klinikle uyumlu ve istatistiksel açıdan anlamlı bir üstünlük gösterilmiştir (ayarlanmış ortalama tedavi farklılığı -1,7 saat (95% GA: [-2,34, -1,09]), p <0,0001). Bu, ikincil etkililik parametreleri olan, toplam uyanık "on" süresinde (+1,7 saat (% 95 GA: [1,06, 2,33]), p <0,0001) ve rahatsız edici diskineziler olmaksızın toplam uyanık "on" süresinde (+1,5 saat (% 95 GA: [0,85, 2,13]), p <0,0001) başlangıca göre değişim verileri ile de desteklenmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, günlük kartı verilerinde veya UPDRS maddelerinde, rahatsız edici diskinezilerin olduğu uyanık "on" süresinde başlangıca göre bir artış olduğuna dair bir belirti gözlenmemiştir.

### Kardiyak repolarizasyon üzerinde ropinirolün etkisi ile ilgili bir çalışma:

Günde bir kez 0,5, 1, 2 ve 4 mg ropinirol filmi kaplı (çabuk salımlı) tablet alan erkek ve kadın sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan kapsamlı bir QT çalışması, QT aralığı süresinin, plasebo ile karşılaştırıldığında 1 mg dozda en fazla, 3,46 milisaniye (nokta tahmini) artış gösterdiğini belirlemiştir. Bu en yüksek ortalama etki için tek taraflı %95 güven aralığının üst sınırı 7,5 milisaniyeden düşüktür. Daha yüksek dozlarda ropinirolün etkisi sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

Kapsamlı bir QT çalışmasından elde edilen klinik veriler, 4 mg'a kadar ropinirol dozlarında QT uzaması riskine işaret etmemektedir. 24 mg/gün'e kadar olan dozlarda, kapsamlı bir QT çalışması yapılmadığı için QT uzaması riski olasılık dışı bırakılamaz.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler:

Ropinirolün farmakokinetiği sağlıklı gönüllüler, Parkinson hastaları ve huzursuz bacak sendromu olan hastalar arasında benzerdir.

### Emilim:

Ropinirolün biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir (%36-57). Oral uygulamayı takiben ropinirol uzatılmış salımlı tabletlerin plazma konsantrasyonları yavaşça yükselir;  $C_{maks}$ 'a ulaşmak için medyan süre genellikle 6 ile 10 saat aralığında sağlanır.

Günde bir kere 12 mg REQUIP XL uzatılmış salımlı tablet alan 25 Parkinson hastasında yapılmış bir kararlı durum çalışmasında, EAA'da ortalama %20 artış ve  $C_{maks}$ 'ta ortalama %44 artışla da gösterdiği gibi, yüksek yağ içeren bir öğün ropinirole sistemik maruziyeti arttırmıştır.  $T_{maks}$  3 saat gecikmiştir. Diğer yandan bu değişiklikler muhtemelen klinik ile ilişkili değildir (örneğin, advers olay insidansında artış).

Ropinirole sistemik maruziyet, aynı günlük doza dayalı olarak, ropinirol uzatılmış salımlı tablet ve ropinirol film kaplı (çabuk salımlı) tablet için benzerdir.

### Dağılım:

Ropinirolün plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%10-40). Yüksek lipofilitesiyle uyumlu olarak, ropinirol yüksek bir dağılım hacmi sergiler (yaklaşık 7 L/kg).

### Biyotransformasyon:

Ropinirol büyük oranda CYP1A2 metabolizması ile temizlenir ve metabolitleri büyük oranda idrar yoluyla atılır. Majör metabolit, dopaminerjik fonksiyonla ilgili hayvan modellerinde ropinirolden en az 100 kat daha az potenttir.

### Eliminasyon:

Ropinirol sistemik dolaşımdan yaklaşık 6 saatlik bir ortalama eliminasyon yarı ömrüyle temizlenir. Ropinirole sistemik maruziyetteki artış ( $C_{maks}$  ve EAA) terapötik doz aralığıyla hemen hemen orantılıdır. Tek ve tekrarlayan oral uygulamaları takiben ropinirolün oral klirensinde değişim gözlenmemiştir. Farmakokinetik parametrelerde geniş bireyler arası değişkenlik gözlenmiştir. Ropinirol uzatılmış salımlı tabletlerin kararlı durum uygulamasını takiben, bireyler arası değişkenlik  $C_{maks}$  için %30 ile %55 ve EAA için %40 ile %70 arasındadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

#### Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta şiddetli böbrek bozukluğu olan Parkinson hastalarında ropinirolün farmakokinetiğinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Düzenli hemodiyaliz gören son evre böbrek hastalığı olan hastalarda, ropinirolün oral klirensi yaklaşık %30 azalmıştır. SKF-104557 ve SKF-89124 metabolitlerinin oral klirensi de sırasıyla yaklaşık %80 ve %60 azalmıştır. Dolayısıyla önerilen maksimum doz, Parkinson hastalığı olan bu hastalarda 18 mg/gün ile sınırlandırılmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

### Gebelik:

CYP1A2 aktivitesinde azalma da dahil olmak üzere gebelikteki fizyolojik değişikliklerin, kademeli olarak ropinirolün maternal sistemik maruziyetinde artışa yol açabileceği düşünülmektedir (bkz. Bölüm 4.6).

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### Üreme toksisitesi:

Dişi sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilité çalışmalarında, ropinirolün prolaktin düşürücü etkisi nedeniyle implantasyon üzerinde etkiler gözlenmiştir. Prolaktinin insanlarda implantasyon açısından ana unsur olmadığı dikkate alınmalıdır.

Ropinirolün maternal olarak toksik dozlarda gebe sıçanlara uygulanması, 60 mg/kg/gün'de (sıçanlarda ortalama EAA; Maksimum Önerilen İnsan Dozu'nda (MRHD) en yüksek EAA'nın yaklaşık iki katı) fetal vücut ağırlığını azaltmıştır, 90 mg/kg/gün'de (MRHD'de en yüksek EAA'nın yaklaşık üç katı) fetal ölümleri ve 150 mg/kg/gün'de (MRHD'de en yüksek EAA'nın yaklaşık beş katı) parmak malformasyonlarını arttırmıştır. 120 mg/kg/gün'de (MRHD'de en yüksek EAA'nın yaklaşık dört katı) sıçanda teratojenik etkiler görülmemiştir ve 20 mg/kg'da tek başına verildiğinde (MRHD'de ortalama insan C<sub>max</sub> değerinin 9,5 katı) tavşanlarda organogenez sırasında herhangi bir etki görülmemiştir. Diğer yandan, oral L-dopa ile kombinasyon halinde tavşanlara uygulanmış 10 mg/kg ropinirol (MRHD'de ortalama insan C<sub>max</sub> değerinin 4,8 katı), tek başına L-dopa ile karşılaştırıldığında parmak malformasyonlarının insidansını ve şiddetini arttırmıştır.

#### Toksikoloji:

Toksikoloji profili büyük oranda ropinirolün farmakolojik aktivitesi tarafından belirlenir: davranışsal değişimler, hipoprolaktinemi, kan basıncı ve kalp hızında azalma, pitozis ve salivasyon. Yalnızca albino sıçanlarda olmak üzere, uzun vadeli bir çalışmada en yüksek dozda (50 mg/kg/gün) retinal dejenerasyon gözlenmiştir ve büyük olasılıkla ışığa artmış maruziyetle ilişkilidir.

#### Genotoksisite:

Olağan *in vitro* ve *in vivo* test bataryalarında genotoksisite gözlenmemiştir.

#### Karsinojenisite:

50 mg/kg/gün dozajlara kadar fareler ve sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen iki yıllık çalışmalarda elde edilen bulgulara göre, farelerde karsinojenik etki kanıtı gözlenmemiştir. Sıçanlarda ropinirol ile ilişkili izlenen tek lezyonlar, ropinirolün hipoprolaktinematik etkisinden kaynaklanan Leydig hücresi hiperplazisi ve testiküler adenomdur. Bu lezyonların türe özgü bir fenomen oldukları düşünülmektedir ve ropinirolün klinik kullanımı açısından bir tehlike teşkil etmemektedir.

#### Güvenlilik farmakolojisi:

*In vitro* çalışmalar, ropinirolün hERG-aracılı akımları inhibe ettiğini göstermiştir. IC<sub>50</sub>, önerilen en yüksek dozda tedavi (24 mg/gün) edilen hastalarda beklenen maksimum plazma konsantrasyonundan 5 kat daha yüksektir (bkz. Bölüm 5.1).

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

#### Tablet çekirdeği:

Hipromelloz  
Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir.)  
Gliserol dibehenat  
Mannitol  
Karmelloz sodyum  
Hidrojene Hint yağı  
Povidon (K29-32)  
Maltodekstrin  
Magnezyum stearat  
Susuz koloidal silika  
Sarı demir oksit (E172)

#### Film kaplama:

Opadry Pembe OY-S-24900. Bileşimi şu şekildedir:

- Hipromelloz
- Titanyum dioksit (E171)
- Makrogol 400
- Kırmızı demir oksit (E172)
- Sarı demir oksit (E172)

### 6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Polietilen (PE)/Poliviniliden klorür (PVdC) çocuk emniyetli bastırılarak açılan blister ambalajlarda 28 tablet bulunmaktadır.

### 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.  
Büyükdere Cad. No.173 1. Levent Plaza B Blok  
34394 1. Levent/İstanbul  
Telefon: 0212 339 44 00  
Faks: 0212 339 45 00

## **8. RUHSAT NUMARASI**

128/42

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 21.07.2009

Ruhsat yenileme tarihi: 04.11.2014

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**