

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PARGUİP XL 8 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ropinirol (Ropinirol hidroklorür olarak): 8 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum lauril sülfat: 27.0 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Uzatılmış salımlı tablet.

Kırmızı, oblong, bikonveks, film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PARGUİP XL idiyopatik Parkinson hastalığının tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Başka bir dopamin agonisti tedavisinden PARGUİP XL'ye geçildiğinde, PARGUİP XL'ye başlamadan önce kesilen ilacın üreticisinin, ilacın kesilmesine yönelik tavsiyelerine uyulmalıdır.

Etkililik ve tolerabiliteye göre bireysel doz ayarlaması önerilmektedir.

Hastalarda herhangi bir doz seviyesinde günlük aktiviteyi etkileyen somnolans gelişirse doz azaltılmalıdır. Diğer advers olaylar için dozun azaltılmasından sonra daha yavaş kademeli doz artırımının yararlı olduğu gösterilmiştir.

Yetişkinler

Tedaviye başlama

Doz bireysel olarak verilen klinik yanıtı bağlı olarak ayarlanmalıdır.

Tavsiye edilen başlangıç dozu bir hafta boyunca, günde 1 kez alınan 2 mg'dır. Tedavinin ilk dört haftası için önerilen titrasyon şeması aşağıdaki tabloda verilmektedir:

| | Hafta | | | |
|-------------------------------|-------|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Toplam günlük doz (mg) | 2 | 4 | 6 | 8 |

Tedavi rejimi:

Yukarıda tarif edilen başlangıç titrasyonu sonrası yeterli semptomatik kontrole ulaşamaz veya devamlılığı sağlanamazsa günlük doz gerektiğinde her 1 – 2 haftada 4 mg'a kadar olan artışlarla artırılabilir. Doz terapötik yanıtı göre ayarlanabilir. Doz günlük maksimum 24 mg'a kadar artırılabilir.

24 mg/gün'ün üzerindeki dozların güvenilirliği ve etkinliği tespit edilmemiştir.

PARGUİP XL L-dopa'ya ek olarak uygulandığında, birlikte uygulanan L-dopa dozu klinik yanıtı göre kademeli olarak azaltılabilir. Klinik çalışmalarda aynı zamanda ropinirol uzatılmış salımlı tablet alan hastalarda L-dopa dozu kademeli olarak yaklaşık % 30 azaltılmıştır.

Diğer dopamin agonistlerinde olduğu gibi PARGUİP XL, günlük doz kademeli olarak azaltılarak bir haftalık bir süre içinde kesilmelidir.

Eğer tedaviye bir gün ya da daha uzun süre için ara verildiyse doz titrasyonu yapılarak tedaviye yeniden başlanmalıdır (yukarı bakınız).

Çabuk salımlı ropinirol tabletlerden uzatılmış salımlı ropinirol tabletlere geçiş

Hastalar bir gecede çabuk salımlı ropinirol tabletlerden PARGUİP XL'ye geçirilebilir.

PARGUİP XL tablet dozu, alınmakta olan toplam çabuk salımlı ropinirol tablet dozuna bağlıdır.

Aşağıdaki tablo çabuk salımlı ropinirol tabletlerden PARGUİP XL tabletlere geçiş yapan hastalarda tavsiye edilen dozu göstermektedir.

| Alınan toplam günlük çabuk salımlı ropinirol tablet dozu (mg) | Toplam günlük PARGUİP XL dozu (mg) |
|--|---|
| 0.75 – 2.25 | 2.0 |
| 3.0 – 4.5 | 4.0 |
| 6.0 | 6.0 |
| 7.5 – 9.0 | 8.0 |
| 12.0 | 12.0 |
| 15.0 – 18.0 | 16.0 |
| 21.0 | 20.0 |
| 24.0 | 24.0 |

PARGUİP XL tabletlere geçtikten sonra doz terapötik yanıtı göre ayarlanabilir (*bkz.* Tedaviye başlama, Tedavi rejimi).

Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Uygulama şekli:

Tabletler bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemeli, kırılmamalı ya da bölünmemelidir. PARGUİP XL yemeklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek / Karaciğer bozukluğu**

Hafif – orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 – 50 ml/dk) ropinirol klerensinde hiçbir değişiklik gözlenmemesi bu popülasyonda doz ayarlaması yapılmasının gerekmediğini göstermektedir.

Şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda ropinirol kullanımı araştırılmamıştır. Bu gibi hastalara PARGUİP XL uygulanması tavsiye edilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon ve adolesanlar

Ropinirolün 18 yaş altı hastalarda kullanımı ile ilgili veri yoktur, bu nedenle bu yaş grubundaki hastalarda PARGUİP XL kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon

65 yaş üzerindeki hastalarda ropinirol klerensi azalmaktadır, ancak yaşlı hastalarda PARGUİP XL dozu normal şekilde titre edilebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Ropinirole ve ilacın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ropinirolün farmakolojik aktivitesi nedeniyle şiddetli kardiyovasküler hastalığı olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Halen ya da geçmişte önemli psicotik bozuklukları olan hastalar ancak, potansiyel faydaları risklerine ağır bastığı takdirde dopamin agonistleriyle tedavi edilmelidir.

Senkop: Zaman zaman bradikardi ile birlikte senkop gelişebilir.

Semptomatik hipotansiyon: Özellikle doz artırımı sırasında semptomatik hipotansiyon (postural / ortostatik hipotansiyon) meydana gelebilir.

Halüsinasyon: PARGUİP XL kullanan hastalarda halüsinasyon görülebilir.

Ropinirol dahil dopaminerjik ajanlarla tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama ve hiperseksüalite gibi kompulsif davranışlar dahil impuls kontrol belirtileri bildirilmiştir.

Literatürlerde de tarif edildiği gibi benzer davranışlar esas olarak, özellikle yüksek dozlarda dopaminerjik ajanlarla tedavi edilen Parkinson hastalarında bildirilmiştir ve genellikle doz azaltıldığında veya tedavi sona erdirildiğinde geri dönüşümlüdür. Bazı ropinirol vakalarında, kompulsif davranış hikâyesi veya aynı zamanda dopaminerjik tedavi gibi diğer faktörler mevcuttur.

Bu tıbbi ürün her bir tablette 2.15 mg sodyuma eşdeğer miktarda sodyum lauril sülfat içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Ropinirol ve L-dopa veya domperidon arasında bu ilaçların dozunun ayarlanmasını gerektirecek farmakokinetik bir etkileşim yoktur. Ropinirol ve yaygın olarak Parkinson hastalığının tedavisi için kullanılan diğer ilaçlar arasında hiçbir etkileşim görülmemiştir.

Aynı zamanda digoksin verilen Parkinson hastaları üzerinde yapılan bir araştırmada doz ayarlamasını gerektiren hiçbir etkileşim görülmemiştir.

Ropinirol, esas olarak sitokrom P450 enzim CYP1A2 tarafından metabolize edilir. Parkinson hastalarında yapılan bir farmakokinetik çalışma, siprofloksasinin ropinirolün C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla yaklaşık %60 ve %84 oranında artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, halen PARGUİP XL alan hastalara CYP1A2 inhibitörü olan siprofloksasin, fluvoksamin veya enoksasin gibi ilaçlara başlandığında veya bu ilaçlar kesildiğinde PARGUİP XL dozunun ayarlanması gerekebilir.

Parkinson hastalarında ropinirol ve CYP1A2 substratlarından olan teofilin arasındaki farmakokinetik etkileşim çalışmasında, ne teofilin ne de ropinirol farmakokinetiğinde değişiklik görülmemiştir. Bu nedenle diğer CYP1A2 substratlarıyla birlikte verildiğinde ropinirol farmakokinetiğinde değişiklik beklenmemektedir.

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

Ropinirol ve alkol arasındaki etkileşim potansiyeline ilişkin hiçbir bilgi yoktur. Santral sinir sistemi üzerine etkisi olan diğer ilaçlarda olduğu gibi hastalar, alkol ile birlikte PARGUİP XL alımı konusunda uyarılmalıdır.

Sigara içmenin CYP1A2 metabolizmasını indüklediği bilindiğinden PARGUİP XL tedavisi sırasında hastalar sigara içmeyi bırakırsa veya başlarsa doz ayarlaması gerekli olabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C.

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

Ropinirolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal / fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi:

Anneye olan potansiyel faydası fetüse olan potansiyel riskinden ağır basmadıkça PARGUİP XL'nin gebelik sırasında kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Laktasyon dönemi:

Laktasyonu inhibe edebileceğinden emziren annelerde PARGUİP XL kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarında, ropinirolün prolaktin düzeyini düşürerek implantasyonu etkileyebildiği görülmüştür. Ancak kadınlarda implementasyon için esansiyel olan hormon prolaktin değil koryonik gonadotropindir. Erkeklerde fertilite üzerinde hiçbir etkisi görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Ropinirolün araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri ile ilgili veri bulunmamaktadır. Hastalar PARGUİP XL kullanırken, oluşabilecek somnolans ve baş dönmesi (vertigo dahil) nedeni ile araç ve makine kullanımı konusunda uyarılmalıdır.

Hastalar, başlıca Parkinson hastalarında gözlenen ve gün içinde ortaya çıkan somnolans veya çok nadir görülen, önceden bir belirti olmadan, aniden uykuya dalma konusunda bilgilendirilmelidirler (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler) ve ayrıca araç veya makine kullanırken bu olaylar gerçekleşirse kendi güvenliklerinin ve diğer kişilerin risk altında olabileceği konusunda uyarılmalıdırlar. Eğer hastalarda gün içinde uykuya dalma veya aktif

katılım gerektiren aktiviteler sırasında uyku atakları geliyorsa araç kullanmamaları ve olası tehlikeli aktivitelerden kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkiler aşığıdaki tabloda endikasyona göre sıralanmıştır. Ropinirole ait genel güvenilirlik profili, klinik çalışma verileri ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers reaksiyonları kapsamaktadır.

Advers etkiler organ sistemlerine ve sıklıklarına göre listelenmiştir. 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 tahmin edilemiyor) şeklinde tanımlanmıştır.

Klinik Çalışma Verileri

Parkinson Hastalarında Bildirilen Advers İlaç Reaksiyonları

Aksi gösterilmedikçe aşığıda bulunan veriler çabuk salımlı ve uzatılmış salımlı formülasyonların her ikisi ile gözlenmiştir.

Monoterapi çalışmalarında kullanım

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Halüsinasyon

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Somnolans, senkop¹

Yaygın: Baş dönmesi (vertigo dahil)

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Postüral hipotansiyon², Hipotansiyon²

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Karın ağrısı¹, kusma¹, dispepsi¹, kabızlık²

Genel bozukluklar ve uygulama yeri sorunları

Çok yaygın: Periferal ödem (bacaklarda ödem dahil)

Ek tedavi çalışmalarında kullanım

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Halüsinasyon, konfüzyon¹

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Diskinezi

Yaygın: Somnolans², baş dönmesi (vertigo dahil)

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Postüral hipotansiyon², Hipotansiyon²

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı, kabızlık²

Genel bozukluklar ve uygulama yeri sorunları

Çok yaygın: Periferik ödem²

¹ Çabuk salımlı klinik çalışma verileri

² Uzatılmış salımlı klinik çalışma verileri

Pazarlama sonrası veriler

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: Delüzyon, paranoya ve deliryum dahil psikotik reaksiyonlar (halüsinasyon dışında). İmpuls kontrol belirtileri, hiperseksüalite dahil libido artışı, patolojik kumar oynama (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Sinir sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Aşırı somnolans, aniden uykuya dalma*

* Diğer dopaminerjik tedavilerde olduğu gibi, pazarlama-sonrası deneyim sırasında, başlıca Parkinson hastalığında çok seyrek olarak aşırı somnolans ve ani uykuya dalma bildirilmiştir. Ani olarak uykuya dalan hastalar uyku bastırmasına direnemezler ve uyandıklarında uykuya dalmadan önceki yorgunluklarını hatırlamayabilirler. Veriler değerlendirildiğinde, tüm olguların ilaç dozu azaltıldığında veya kesildiğinde düzeldiği gözlenmiştir. Bu olguların çoğunda, hastalar birlikte potansiyel sedasyon özellikleri olan ilaçları da kullanmıştır.

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Hipotansiyon, postüral hipotansiyon

Diğer dopamin agonistlerinde olduğu gibi ropinirol tedavisi ile de postüral hipotansiyon dahil hipotansiyon gözlenmiştir.

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: Dopamin agonistleri

ATC Kodu: N04B C04

Etki mekanizması

Ropinirol, D₂ ve D₃ dopamin reseptör alt tipleri için yüksek bağıl özgünlük ve tam entrensek aktiviteye sahip olan ve D₂ veya D₄ reseptör alt tiplerine kıyasla D₃ reseptör alt tipine daha yüksek afinite ile bağlanan bir non-ergolin dopamin agonistidir.

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

Ropinirolün Parkinson hastalığının tedavisindeki tam etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte beyindeki kaudat-putamen bölgesindeki postsinaptik dopamin D₂-tip reseptörlerin uyarılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu sonuç, ropinirolün çeşitli deneysel Parkinson modellerinde motor fonksiyonu iyileştirdiğini gösteren çalışmalarla desteklenmektedir.

Farmakodinamik etkiler

Ropinirol, hipotalamus ve hipofize etki ederek prolaktin salgılanmasını inhibe eder.

5.2. Farmakokinetik özellikler:

Genel özellikler

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

Emilim

Uzatılmış salımlı Ropinirolün oral yoldan alımını takiben, plazma konsantrasyonları yavaşça yükselerek ortalama 6 saat sonra C_{maks} seviyesine ulaşılır.

Uzatılmış salımlı ropinirol uygulamasını takiben ropinirol biyoyararlanımı açlık ve tokluk durumunda benzerdir.

Çabuk salımlı ropinirol ile yapılan klinik çalışmalarda, radyoaktif işaretli dozun %88'inden fazlası idrarda tespit edilmiştir ve mutlak biyoyararlanım %45 ila %55 arasında değişmiş olup yaklaşık %50'lik bir ilk geçiş etkisine işaret etmektedir.

Ropinirol, 24 mg/günlük dozlara kadar doğrusal kinetik sergilemiştir. PARGUİP XL için, ropinirolün kararlı durum konsantrasyonlarına 4 günlük uygulamadan sonra erişilmesi beklenmektedir.

Ropinirol uzatılmış salımlı tabletlerin, çabuk salımlı tabletlere kıyasla bağıl biyoyararlanımı yaklaşık olarak %100 idi. Parkinson hastaları ile ropinirol 8 mg uzatılmış salımlı tablet

kullanılarak yapılan bir tekrarlı doz çalışmasında, doza göre normalize edilen $EAA_{(0-24)}$ ve C_{min} değerleri ropinirol uzatılmış salımlı tablet ve çabuk salımlı ropinirol için benzerdi. Doza göre normalize edilen C_{max} değeri çabuk salımlı formülasyona kıyasla ropinirol uzatılmış salımlı tablet için ortalama %12 daha düşük olup doruk plazma konsantrasyonlarına erişmek için gereken ortalama zaman 6 ila 10 saattir. Yapılan bir tek doz çalışmasında, ropinirol uzatılmış salımlı tablet sağlıklı gönüllülere tok karnına uygulandığında (yüksek yağ içerikli bir öğünü takiben), aç karnına uygulamaya kıyasla EAA değeri yaklaşık %30 ve C_{max} değeri yaklaşık %44 yükselmiştir. Parkinson hastaları ile yapılan bir tekrarlı doz çalışmasında, aç karnına yapılan uygulamaya kıyasla gıdalar (yüksek yağ içerikli öğün) EAA değerini yaklaşık %20 ve C_{max} değerini yaklaşık %44 artırmış; T_{max} ise 3 saat gecikmiştir (ortalama gecikme) (*bkz.* pozoloji ve uygulama şekli).

Dağılım

Ropinirol, 7.5 L/kg'lık ortalama dağılım hacmi ile tüm vücutta yaygın şekilde dağılmaktadır ($cv= %32$). Plazma proteinlerine %40 oranında bağlanır ve kan / plazma oranı 1:1'dir.

Biyotransformasyon

Ropinirol büyük oranda karaciğer tarafından metabolize edilmektedir. Başlıca metabolizma yolları N-despropilasyon ve etkisiz N-despropil metaboliti ve hidroksi metabolitlerinin oluşması için hidrosilasyonu içermektedir. N-despropil metaboliti, karbamil glukuronid, karboksilik asit ve N-despropil hidroksi metabolitlerine dönüştürülmektedir. Ropinirolün hidroksi metaboliti hızla glukuronidasyona maruz kalmaktadır. İn vitro çalışmalar ropinirol metabolizmasında rolü olan majör sitokrom P450 izoziminin CYP1A2 olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon

Ropinirolün hastalara oral yoldan uygulanmasının ardından klerensi 47 L/sa ($cv= %45$) ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6 saattir. Uygulanan dozun %10'undan daha az bir kısmı idrarda değişmemiş ilaç olarak atılmaktadır. İdrarda bulunan baskın metabolit N-despropil ropiniroldür (%40), bunu karboksilik asit metaboliti (%10) ve hidroksi metabolitinin glukuronidi (%10) takip etmektedir.

Ropinirolün sistemik maruziyetindeki artış (C_{maks} ve EAA) terapötik doz aralığıyla oransal olarak bağlantılıdır. Tek ve tekrarlanan oral uygulamadan sonra ropinirolün oral klerensinde değişiklik görülmemektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek bozukluğu:

Orta şiddetli böbrek bozukluğu olan Parkinson hastalarında ropinirolün farmakokinetiğinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Ropinirolün oral klerensi yaşlı hastalarda (65 yaşın üstü) gençlere kıyasla %30 daha azdır. PARGUİP XL dozu klinik yanıtta göre bireysel olarak ayarlandığından, yaşlılarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Klinik Çalışmalar

161 hasta üzerinde yürütülen 36 haftalık, çift kör, üç periyotlu, çapraz tedavi çalışmasında erken faz parkinson hastalığı olan gönüllülerde monoterapi şeklinde alınan uzatılmış salımlı ropinirol tabletler ile çabuk salımlı ropinirol tabletler etkinlik ve güvenlik yönünden karşılaştırılmıştır. Bu üstünlük çalışmasının birincil sonlanma noktası, Birleşik Parkinson Hastalığı Oran Skalası (UPDRS) motor skorunun (3 puan öncelik marjini belirlenmiştir) başlangıca göre değişimindeki tedavi farklılığıdır. Birincil sonlanma noktasında uzatılmış salımlı ropinirolün, çabuk salımlı ropinirole göre öncelikli olduğu gösterilmiştir. Sonlanma noktasında uzatılmış salımlı ropinirol ile çabuk salımlı ropinirol arasındaki ayarlanmış ortalama fark -0.7 puandır (%95 CI: [-1.51, 0.10], p= 0.0842).

Bir gece içinde alternatif bir tablet formülasyonunun benzer dozuna değiştirildikten sonra advers olay profilinin kötüleştiğine dair bir belirti görülmemiştir ve hastaların %3'ünden azında doz ayarlamasına ihtiyaç duyulmuştur (bir doz düzeyi artırma).

24 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu çalışmada levadopa ile optimum düzeyde kontrol edilemeyen parkinson hastalarında ek tedavi olarak uzatılmış salımlı ropinirolün etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir. Uzatılmış salımlı ropinirol alan grup, plasebo grubuna kıyasla birincil sonlanma noktası olan uyanık kalma süresinin “off” başlangıca göre değişiminde klinik olarak ilişkili ve istatistiksel yönden anlamlı üstünlük sağlamıştır (ayarlanmış ortalama tedavi farkı - 1.7 saat) (%95 CI: [-2.34, -1.09], p < 0.0001).

CGI global gelişim skalasına göre yanıt veren uzatılmış salımlı ropinirol alan hastaların odds oranı plasebo alan hastalara kıyasla 4 kat daha fazladır (PR %42: IR %14) (odds oranı 4.4 (%95 CI: [2.63, 7.20], p < 0.001). L-dopa dozu ve “off” zamanında başlangıca göre %20'lik azalma olan birleşik sonlanma noktasında yanıt veren uzatılmış salımlı ropinirol alan hastaların odds oranı plasebo grubundaki hastalarda görülenden 4 kat daha fazladır (PR %54: IR %20) (odds oranı 4.3 (%95 CI: [2.73, 6.78], p < 0.001). Doz ayarlamasını takiben L-dopa ikamesine ihtiyaç duyan uzatılmış salımlı ropinirol alan hastaların odds oranı plasebo grubundaki hastalara göre 5 kat daha fazladır (PR %7: IR %28) (ihtimal oranı 0.2 (%95 CI: [0.09, 0.34], p < 0.001)).

Toplam uyanık kalma süresi (“on”) (1.7 saat, %95 CI: [1.06, 2.33], p < 0.0001) ve rahatsız edici diskinezi olmaksızın toplam uyanık kalma süresi (“on”) (1.5 saat, %95 CI: [0.85, 2.13], p < 0.0001) gibi ikincil etkinlik parametrelerinin plaseboya kıyasla klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak belirgin derecede üstün olması birincil sonlanma noktası ile ilgili sonuçları

desteklemektedir. Daha da önemlisi ne günlük kart verilerinde ne de UPDRS ögelerinde rahatsız edici diskinezi ile birlikte uyanık kalma zamanının (“on”) başlangıca göre arttığına dair belirti bulunmamaktadır.

24. haftada araştırılan ürünün ortalama dozu ropinirol PR için 18.8 mg/gün ve plasebo grubu için 20.0 mg/gün'dür.

PARGUIP XL dopaminerjik tedavinin gerekli olduğu hastalarda erken tedavi olarak etkilidir. L-dopa tedavisine ek olarak verildiğinde ropinirol, kronik leva dopa tedavisi ile ilişkili “on ve off” dalgalanmaların ve doz sonu etkilerinin kontrolü dahil olmak üzere, L-dopa etkinliğini artırır ve günlük L-dopa dozunun azaltılmasını sağlar.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez, mutajenez

Fare ve sıçanlar üzerinde yapılan ve 2 yıl süren çalışmalarda 50 mg/kg'a kadar dozlar kullanılmıştır. Fareler üzerinde yapılan çalışmada karsinojenik etkilere rastlanmamıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada, ilaç ile ilgili görülen tek lezyon ropinirolün hipoprolaktinematik etkisinden dolayı testislerde Leydig hücresi hiperplazisi / adenomudur. Bu lezyonlar tür spesifik fenomen olarak görülmüştür ve ropinirolün klinik kullanımı yönünden tehlike oluşturmamaktadır.

Yapılan bir seri *in vivo* ve *in vitro* testlerde genotoksisite gözlenmemiştir.

Üreme toksikolojisi

Sıçanlar üzerinde yapılan fertilité çalışmalarında, ropinirolün prolaktin düzeyini düşürücü özelliğinden dolayı implantasyon üzerinde etkiler görülmüştür. İnsanlarda koryonik gonadotropin, kadınlardaki implantasyon için esansiyeldir, prolaktin değildir. Erkek fertilitesi üzerinde hiçbir etkisi görülmemiştir.

Gebe sıçanlara maternal olarak toksik dozlarda uygulanan ropinirol, 60 mg/kg dozunda fetal vücut ağırlığında azalmaya, 90 mg/kg dozunda fetal ölümlerde artışa ve 150 mg/kg dozunda da parmaklarda malformasyonlara neden olmuştur. 120 mg/kg dozunda sıçanlar üzerinde teratojenik etki saptanmamıştır ve tavşanlarda gelişim üzerine etki oluştuğuna dair bir belirti yoktur. Ropinirolün kadınlarda gebelik döneminde kullanımı ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

Hayvan toksikolojisi ve / veya farmakolojisi

Ropinirol 15 mg/kg (maymun), 20 mg/kg (fare) veya 50 mg/kg (sıçan) dozlarında uygulandığında laboratuvar hayvanları üzerinde, ciddi veya geriye dönüşsüz bir toksisiteye neden olmamıştır. Toksikoloji profili, ilacın esas olarak farmakolojik aktivitesi (davranış değişiklikleri, hipoprolaktinemi, kan basıncında ve kalp atım hızında azalma, ptosis ve salya artışı) ile belirlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polimetakrilat

Hidroksipropil metil selüloz

Sodyum lauril sülfat

Kopovidon

Magnezyum stearat

Opadry kırmızı [Hipromelloz, titanyum dioksit, makrogol, kırmızı demir oksit, siyah demir oksit, sarı demir oksit]

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Beyaz, opak PVC/PCTFE (PVC-Aclar)-Al 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

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4

34349 Esentepe-İSTANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI

255/100

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİH