

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VIDANT 0.5 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

Ropinirol (Ropinirol hidroklorür olarak) 0.5 mg

**Yardımcı maddeler:**

Laktoz monohidrat: 47.43 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Film tablet.

Bir yüzünde "SB" diğer yüzünde "4891" baskısı olan film kaplı tabletler, sarı renkli ve beş kenarlıdır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

VIDANT idyopatik Parkinson Hastalığının tedavisinde endikedir:

- VIDANT tek başına (levodopa [L-Dopa] olmaksızın) idyopatik Parkinson Hastalığı tedavisinde kullanılabilir.
- Levodopa tedavisine VIDANT eklenmesi "on ve off" dalgalanmaları kontrol edebilir ve levodopanın toplam günlük dozunun azaltılmasına olanak sağlar.

VIDANT idyopatik primer Huzursuz Bacak Sendromunun tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji:**

Başka bir dopamin agonisti tedavisinden VIDANT'a geçildiğinde, VIDANT'a 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 geliştiğinde doz azaltılmalıdır. Diğer advers olaylar için dozun azaltılmasından sonra daha yavaş kademeli doz artırımının yararlı olduğu gösterilmiştir.

Parkinson Hastalığı tedavisinde:

Yetişkinler

Tedaviye başlama : Başlangıç dozu günde üç kez 0.25 mg olmalıdır. Tedavinin ilk dört haftası için titrasyon şeması aşağıdaki tabloda verilmektedir:

	Hafta			
	1	2	3	4
<b>Birim doz (mg)</b>	0.25	0.5	0.75	1.0
<b>Toplam günlük doz (mg)</b>	0.75	1.5	2.25	3.0

Tedavi şeması: Başlangıç titrasyonunu takiben haftalık 3 mg/gün'e kadar artış yapılabilir. VIDANT genellikle günde 3 kez bölünmüş dozlar halinde verilir.

Terapötik yanıt 3 ve 9 mg/gün dozları arasında görülebilir; bununla birlikte ek tedavi alan hastalar için daha yüksek dozlar gerekli olabilir. Yukarıda tarif edilen başlangıç titrasyonu sonrası yeterli semptomatik kontrole ulaşılamaz veya yeterli semptomatik kontrolün devamlılığı sağlanamazsa VIDANT dozu kabul edilebilir bir terapötik yanıt elde edilene kadar artırılabilir.

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

VIDANT L-dopa'ya ek olarak uygulandığında, birlikte uygulanan L-dopa dozu klinik yanıtı göre kademeli olarak azaltılabilir. Klinik çalışmalarda aynı zamanda ropinirol alan hastalarda L-dopa dozu kademeli olarak yaklaşık % 20 azaltılmıştır.

Diğer dopamin agonistlerinde olduğu gibi VIDANT, günlük dozların sayısı 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).

Huzursuz Bacak Sendromu tedavisinde:

Yetişkinler

Tedaviye başlama (1. Hafta)

Tavsiye edilen başlangıç dozu 2 gün boyunca günde 1 kez 0.25 mg'dır. Eğer bu doz iyi tolere edilirse 1. Haftanın geri kalanı için doz günde bir kez 0.5 mg'a çıkarılabilir.

Tedavi şeması (2. Hafta ve sonrası)

Tedavi başlangıcını takiben, optimal terapötik yanıt sağlanana kadar aşağıdaki rejime uygun olarak doz artırılabilir.

Hafta	Doz (mg) / günde 1 kez
2	1
3	1.5
4	2
5	2.5
6	3
7	4

VIDANT günde 1 kez yatmadan önce alınmalıdır, ancak doz yatmadan 3 saat kadar önce de alınabilir.

Bazı hastalarda tedaviden bir hafta sonra yanıtın ilk belirtileri beklenebilir ancak optimum etkinin sağlanması için ilave titrasyon gereklidir. Klinik çalışmalardaki ortalama günlük doz 2 mg/gün'dür.

4 mg/gün üzerindeki dozların etkinliği ve güvenilirliği belirlenmemiştir.

Eğer tedaviye bir gün veya daha uzun süre için ara verilirse tedaviye doz titrasyonu yapılarak yeniden başlanmalıdır (yukarı bakınız).

**Uygulama sıklığı ve süresi**

VIDANT günde üç kez alınır.

**Uygulama şekli**

VIDANT gastrointestinal toleransı iyileştirmek için tercihen yemeklerle birlikte alınmalıdır.

**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 VIDANT uygulanması tavsiye edilmemektedir.

### **Pediyatrik popülasyon ve adolesanlar**

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

### **Geriyatrik popülasyon**

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

## **4.3 Kontrendikasyonlar**

Ropinirole ve ilacın bileşenlerinden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

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

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

Ropinirolün anti-hipertansif ve anti-aritmik ajanlarla birlikte verilmesi ile ilgili araştırma yapılmamıştır. Diğer dopaminerjik ilaçlarda olduğu gibi hipotansiyon, bradikardi veya diğer aritmilerin bilinmeyen oluşma potansiyeli nedeniyle bu ilaçlar VIDANT ile birlikte verildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Senkop: Parkinson hastalığı ve huzursuz bacak sendromu olan hastalarda bazen bradikardi ile birlikte ropinirol ile ilişkili senkop gözlenmiştir.

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

Halüsinasyonlar: Parkinson hastalığı olanlarda VIDANT tedavisini takiben halüsinasyon bildirilmiştir. Huzursuz bacak sendromu olan hastalarda VIDANT tedavisini takiben çok seyrek olarak halüsinasyon bildirilmiştir.

Semptomatik hipotansiyon: Klinik çalışmalar ve klinik deneyimde dopamin agonistlerinin sistemik kan basıncı regülasyonunu bozarak özellikle doz artırım sırasında postural hipotansiyona yol açtığı gözlenmiştir. Ayrıca, Parkinson hastalarının postural değişikliklere yanıt verme kapasitesinin azaldığı görülmektedir. Bu nedenle, dopaminerjik agonistlerle tedavi eden hastaların genellikle özellikle doz artırım sırasında olmak üzere postural hipotansiyon belirti ve semptomları için dikkatli şekilde izlenmesi gerekmektedir.

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 hikayesi veya aynı zamanda dopaminerjik tedavi gibi diğer faktörler mevcuttur.

VIDANT içeriğinde laktoz vardır. Bu nedenle kalıtsal galaktoz intoleransı, özel kalıtsal laktaz eksikliği formu (Lapp Lactase Deficiency) veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

#### 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 VIDANT 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. Ancak pratikte, tedavi şemasına yeni bir ilaç eklenirken dikkatli olunmalıdır. VIDANT diğer dopamin agonistleriyle birlikte verilmemelidir.

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 VIDANT alan hastalara CYP1A2 inhibitörü olan siprofiloksasin, fluvoksamin veya enoksasin gibi ilaçlara başlandığında veya bu ilaçlar kesildiğinde VIDANT 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 VIDANT tedavisine normal şekilde başlanabilir. Bununla birlikte, VIDANT 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 VIDANT alımı konusunda uyarılmalıdır.

Sigara içmenin CYP1A2 metabolizmasını indüklediği bilindiğinden VIDANT 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):**

Ropinirol 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. Kısım 5.3).İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

VIDANT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

**Gebelik dönemi:**

Anneye olan potansiyel faydası fetüse olan potansiyel riskinden ağır basmadıkça VIDANT'ın gebelik sırasında kullanımı önerilmemektedir (*bkz.* Klinik Öncesi Güvenilirlik Verileri).

**Laktasyon dönemi:**

Laktasyonu inhibe edebileceğinden emziren annelerde VIDANT kullanılmamalıdır.

**Üreme yeteneği /Fertilite:**

VIDANT'ın üreme yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

Hastalar, Parkinson hastalarında gözlenen ve gün içinde ortaya çıkan somnolans veya önceden bir belirti olmadan, çok nadir olarak görülen aniden uykuya dalma konusunda bilgilendirilmelidirler (*bkz.* İstenmeyen Etkiler), ayrıca araç veya makine kullanırken 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 kullanma ve olası tehlikeli aktivitelerden kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

Advers etkiler aşağıdaki 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 aşağıda bulunan veriler hızlı salımlı ve yavaş salımlı formülasyonların her ikisi ile gözlenmiştir.*

### **Monoterapi çalışmalarında kullanım**

#### **Psikiyatrik bozukluklar**

Çok yaygın: Somnolans

Yaygın: Halüsinasyon, amnezi, konsantrasyon bozukluğu, konfüzyon , esneme

#### **Sinir sistemi bozuklukları**

Çok yaygın: Somnolans, senkop<sup>1</sup>, baş dönmesi

Yaygın: Yüz kızarması, ağızda kuruma, terlemede artış, hiperkinezi, hipestezi, vertigo

#### **Kardiyovasküler bozukluklar**

Çok yaygın: Senkop

Yaygın: Hipertansiyon, hipotansiyon, ortostatik belirtiler, ekstrasistoller, atriyal fibrilasyon, palpitasyon, taşikardi, periferal iskemi

#### **Gastrointestinal bozukluklar**

Çok yaygın: Bulantı, dispepsi, kusma

Yaygın: Karın ağrısı<sup>1</sup>, kabızlık<sup>2</sup>, anoreksi, şişkinlik

#### **Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumu**

Çok yaygın: Bitkinlik, viral enfeksiyon

Yaygın: Periferal ödem (bacaklarda ödem dahil), dermansızlık, göğüste ağrı, bacak ödemi, keyifsizlik, ağrı

#### **Metabolik/beslenme bozuklukları**

Yaygın: Alkalın fozfataz seviyesinde artış

#### **Üreme sistemi bozuklukları**

Yaygın: İktidarsızlık

#### **Solunum sistemi bozuklukları**

Yaygın: Bronşit, nefes darlığı, farenjit, rinit, sinüzit

#### **Üriner sistem bozuklukları**

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu

#### **Göz bozuklukları**

Yaygın: Göz anormallikleri, anormal görme, kseroftalmi

**Ek tedavi çalışmalarında kullanım****Psikiyatrik bozukluklar**

Çok yaygın: Halüsinasyon, somnolans

Yaygın: Konfüzyon<sup>1</sup>, amnezi, anksiyete, anormal rüyalar görme, sinirlilik

**Sinir sistemi bozuklukları**

Çok yaygın: Diskinezi, baş dönmesi, düşme, baş ağrısı

Yaygın: Somnolans<sup>2</sup>, ağızda kuruma, terlemede artış, hipokinezi, parezi, parestezi, tremor

**Kardiyovasküler bozukluklar**

Yaygın: Hipotansiyon, senkop

**Gastrointestinal bozukluklar**

Çok yaygın: Bulantı,

Yaygın: Kabızlık<sup>2</sup>, karın ağrısı, ishal, disfaji, şişkinlik, tükürük salgısında artış, kusma

**Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumu**

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın: Periferik ödem<sup>2</sup>, ilaç seviyesinde artış, ağrı

**Metabolik/beslenme bozuklukları**

Yaygın: Vücut ağırlığında azalma

**Solunum sistemi bozuklukları**

Yaygın: Nefes darlığı

**Üriner sistem bozuklukları**

Yaygın: Piyüri, idrar tutamama, idrar yolu enfeksiyonu

**Göz bozuklukları**

Yaygın: Çift görme

**Kas iskelet sistemi bozuklukları**

Yaygın: Artralgi, artrit

**Kan ve lenfatik sistem bozuklukları**

Yaygın: Anemi

<sup>1</sup> Hızlı salımlı klinik çalışma verileri

<sup>2</sup> Yavaş salımlı klinik çalışma verileri

**Huzursuz Bacak Sendromu Hastalarında Bildirilen Advers İlaç Reaksiyonları****Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın: Sinirlilik



**Sinir sistemi bozuklukları**

Çok yaygın: Somnolans, baş dönmesi, parestezi  
Yaygın: Senkop

**Gastrointestinal bozukluklar**

Çok yaygın: Bulantı, kusma  
Yaygın: Karın ağrısı, ishal, dispepsi, ağızda kuruluk

**Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumu**

Yaygın: Bitkinlik, periferik ödem

**Kulak ve labirent bozuklukları**

Yaygın: Vertigo

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Nazofarenjit, influenza

**Kas ve iskelet sistemi bozuklukları**

Yaygın: Artralji, kas krampları, kol ve bacaklarda ağrı

**Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar**

Yaygın: Öksürük, nazal konjesyon

**Deri ve deri altı bağdokusu bozuklukları**

Yaygın: Hiperhidrozis

**Pazarlama sonrası veriler****Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın olmayan: Delüzyon, paranoya ve deliryum dahil psikotik reaksiyonlar (halüsinasyon dışında). İmpuls kontrol belirtileri, hiperseksüelite dahil libido artışı, patolojik kumar oynama (bkz. Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler)

**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 grubu: Dopamin agonistleri,  
ATC Kodu: N04 B C04

Etki mekanizması

Ropinirol, D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> dopamin reseptör alt tipleri için yüksek bağıl özgünlük ve tam entrensek aktiviteye sahip olan ve D<sub>2</sub> veya D<sub>4</sub> reseptör alt tiplerine kıyasla D<sub>3</sub> reseptör alt tipine daha yüksek afinite ile bağlanan bir non-ergolin dopamin agonistidir.

Parkinson Hastalığında:

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 D<sub>2</sub>-tip reseptörlerin uyarılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu sonuç, ropinirolün çeşitli deneysel Parkinson modellerinde motor fonksiyonu iyileştirdiğini gösteren çalışmalarla desteklenmektedir.

Huzursuz Bacak Sendromunda:

Tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte huzursuz bacak sendromunun patofizyolojisinin striatumdaki dopamin sentezi ve/veya D<sub>2</sub> reseptör dansitesindeki azalma gibi bir dopaminerjik yetmezlik sonucu olduğu düşünülmektedir. Nörofarmakolojik kanıtlar, primer dopaminerjik sistem ve olasılıkla diğer nörotransmitter sistemlerle ilişki olduğunu göstermektedir. Ayrıca Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmalarından elde edilen kanıtlar, hafif striatal presinaptik dopaminerjik disfonksiyon ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Farmakodinamik etkiler

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

#### 5.2 Farmakokinetik özellikler:

##### Genel özellikler

Ropinirolün farmakokinetiği sağlıklı gönüllüler ve Parkinson hastaları arasında benzerdir.

### Emilim

Ropinirolün farmakokinetik profili Parkinson hastalığı ve Huzursuz Bacak Sendromu olan hastalarda benzerdir. Ropinirol oral uygulamadan sonra hızla emilmekte ve doruk plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 1-2 saat içinde erişilmektedir. Klinik çalışmalarda, radyoaktif işaretli dozun %88'inden fazlası idrarda tespit edilmiştir ve mutlak biyoyararlanım %55 olup bir ilk geçiş etkisine işaret etmektedir. Oral çözeltiye kıyasla bir tableten bağlı biyoyararlanım %85'tir. Gıdalar ropinirolün emilim boyutunu etkilemezken, yüksek yağ içerikli bir öğünden sonra alındığında  $T_{max}$  2.5 saat gecikmiş ve  $C_{max}$  yaklaşık %25 azalmıştır.

Yaklaşık her yarı ömürde bir uygulanan bir ilaçtan beklenebileceği gibi, günde üç kez önerilen ropinirol doz şemasından sonra, kararlı durum plazma konsantrasyonları tek bir oral dozu takiben gözlenen iki kat daha yüksek bulunmuştur.

### 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

Başlıca metabolizma yolları N-despropilasyon ve etkisiz N-despropil ve hidroksi metabolitlerinin oluşması için hidrosilasyonu içermektedir. İn vitro çalışmalar ropinirol metabolizmasında rolü olan majör sitokrom P450 izoziminin CYP1A2 olduğunu göstermektedir.

### Eliminasyon

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.

Hastalara oral yolla uygulanımını takiben ropinirol klerensi 47 L/saat (cv = %45) ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6 saattir. Ropinirol daha çok karaciğer tarafından metabolize edilerek inaktif metabolitlere dönüştürülmekte ve günde 3 kez 1 ila 8 mg arasında değişen terapötik doz aralığında doğrusal kinetik sergilemektedir. Kararlı durum konsantrasyonlarına 2 günlük dozlamadan sonra erişilmesi beklenmektedir. Tekli dozlam verileri, çoklu dozlardan sonra birikme olabileceğini göstermektedir.

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.

### P450 Etkileşimi

Yapılan in vitro metabolizma çalışmaları CYP1A2'nin, ropinirol metabolizmasından sorumlu olan majör enzim olduğunu göstermiştir. Bu enzimin inhibitör veya indükleyicilerinin ropinirol ile eşzamanlı olarak uygulandığında ilacın klirensini değiştirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle, VIDANT tedavisi sırasında güçlü bir CYP1A2 inhibitörü olduğu bilinen bir ilaç tedavisine başlanır veya kesilirse, VIDANT dozunun ayarlanması gerekebilir.

Farmakokinetik / farmakodinamik ilişki

Ropinirol ile tedavi edilen Parkinson hastalarında, yanıt veren hastaların ortalama plazma konsantrasyonu yanıt vermeyenlere göre hafif derecede yüksek olma eğilimindedir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yaşlılar:

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

#### Böbrek bozukluğu:

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

### **Klinik Çalışmalar**

#### **Parkinson Hastalığı İle İlgili Klinik Çalışmalar:**

268 hasta üzerinde yapılan, 5 yıllık, çift-kör, bir çalışmada erken Parkinson hastalığının tedavisinde ropinirol ve L-dopa karşılaştırılmıştır. Diskinezi insidansı ropinirol alan hastalarda (tek başına veya takip eden L-dopa ek tedavisiyle) L-dopa (ilave L-dopa tedavisiyle birlikte veya değil) alanlara nazaran belirgin derecede daha düşüktür. Ropinirole randomize edilen hastalarda L-dopaya randomize edilen hastalara nazaran diskinezi gelişme olasılığı 4 kat daha düşüktür (Odds oranı 3.8: % 95 GA [2.1, 6.9];  $p < 0.0001$ ); diskinezi insidansı ropinirol ve L-dopa alan hastalarda sırasıyla % 20 ve % 46'dır. İlave L-dopa'ya ihtiyaç duymaksızın çalışmayı bitiren hastalar içinde, ropinirol alan hastalarda, L-dopa alan hastalara nazaran diskinezi gelişme olasılığı 15 kat daha düşüktür (odds oranı 15.2: % 95 GA [6.2, 36.9];  $p < 0.0001$ ); diskinezi insidansı ropinirol ve L-dopa alan hastalarda sırasıyla % 5 ve % 36'dır.

5 yıllık çalışmayı tamamlayan hastalar içinde ropinirol ve L-dopa alanlar arasında etkililik bakımından belirgin bir fark yoktur. Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Ölçüm Skalası'nda (BPHÖS) Günlük Yaşamsal Etkinlikler skorunda başlangıçtan bitişe kadar 1.5'lik (% 95 GA [- 0.1, 3.2]) fark gözlenmiştir. 5 yıllık çalışmayı tamamlayan ropinirol hastalarının % 34'ü çalışmanın sonlanma noktasında monoterapi olarak devam etmişlerdir. Çalışmanın sonlanma noktasında tüm hastalarda ortalama ropinirol dozu 16.5 mg ve monoterapidekilerde de 15.0 mg'dır.

#### **Huzursuz Bacak Sendromu İle İlgili Klinik Çalışmalar:**

Huzursuz bacak sendromu, uyku üzerinde büyük etkisi olan nörolojik bir durum olarak sınıflandırılmaktadır ve bacaklarda derin huzursuzluk duyusu ve belirtileri hafifletmek için hareket ettirme ihtiyacı ile karakterizedir. Huzursuz bacak sendromu olan hastaların yaklaşık % 80'inde uyku sırasında periyodik bacak hareketleri görülür, bunlar bir veya iki bacağı da etkileyen ve hastayı gece boyunca birçok kez uyandırabilen tekrarlayan stereotipik hareketlerdir. Bu hareketler sıkça uykuyu bozduğundan huzursuz bacak sendromu hastalığına belirgin olarak katkıda bulunurlar.

12 haftalık, üç önemli etkinlik çalışmasında huzursuz bacak sendromu olan hastalar ropinirol veya plasebo almak için randomize edilmiş ve 12. haftadaki İnternasyonal huzursuz bacak sendromu (IRLS) skalası ve klinik global etki (CGI) skorları başlangıçtaki değerlerle karşılaştırılmıştır. 12. haftadaki ortalama ropinirol dozu 2.0 mg/gün'dür. Her üç çalışmada da 12. haftada plasebo ve ropinirol arasında istatistiki yönden anlamlı farklılık görülmüştür. Ayrıca tedavinin daha 1. haftasında iki çalışmada da IRLS toplam skoru ve CGI skoru yönünden istatistiki olarak anlamlı fark görülmüştür.

Huzursuz bacak sendromu olan hastalar üzerinde yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü polisomnografi çalışmasında ropinirol tedavisinin uyku sırasında periyodik bacak hareketleri ve uykudan uyanmaya yol açan periyodik bacak hareketleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Başlangıçtan 12. haftaya kadar ropinirol ve plasebo arasında, uyku sırasında periyodik bacak hareketleri ( $p \leq 0.001$ ) ve uykudan uyanmaya yol açan periyodik bacak hareketleri ( $p = 0.0096$ ) yönünden istatistiki olarak anlamlı fark gözlenmiştir.

36 haftalık bir çalışmada etkinliğin uzun süreli olduğu gösterilmiştir. Ropinirol almaya devam eden hastalarda plasebo almak için randomize edilenlere kıyasla, belirgin şekilde daha düşük nüks oranı görülmüştür (% 33 vs % 58,  $p = 0.0156$ ).

Ropinirol alan hastalar plasebo alanlara kıyasla uyku rahatsızlığı, uyku miktarı, uyku yeterliliği ve gündüz uykusu konularında belirgin iyileşme bildirilmiştir.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenez, 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 gonodotropin, kadınlardaki implementasyon 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 (Huzursuz bacak sendromu için maksimum klinik dozdaki EAA'nın yaklaşık 15, 25 ve 40 katıdır). 120 mg/kg dozunda sıçanlar üzerinde teratojenik etki saptanmamıştır (Huzursuz bacak sendromu için maksimum klinik dozdaki EAA'nın yaklaşık 30 katıdır) 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 (Huzursuz bacak sendromu için maksimum klinik dozdaki EAA'nın yaklaşık 8.8, 3.5 ve 27 katıdır). Toksikoloji profili, ilacın esas olarak farmakolojik aktivitesi (davranış değişiklikleri, hipoprolaktinemi, kan basıncında ve kalp atım hızında azalma, ptozis ve salya artışı) ile belirlenmiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat  
Mikrokristalize selüloz  
Kroskarmeloz sodyum  
Magnezyum stearat.  
Hidroksipropil metil selüloz  
Polietilen glikol 400  
Titanyum dioksit  
Sarı demir oksit  
Kırmızı demir oksit  
İndigo karmin alüminyum lak E132 (FD&C Mavi No:2)

### 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 kuru bir yerde saklanmalıdır.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak PVC/Aclar blister ambalajlarda 21 ve 84 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

Adı: Biovesta İlaçları Limited Şirketi  
Adresi: Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza  
B Blok Kat 4 34394 1.Levent/İstanbul  
Tel. no: 212 – 324 27 53  
Fax. no: 212 – 324 27 54

## 8. RUHSAT NUMARASI

21.07.2009 128/29

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.07.2009  
Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ