

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VIDANT 0.5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 0.5 mg ropinirol serbest baza eşdeğer ropinirol hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat.....47.43 mg

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

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 idiyopatik Parkinson Hastalığının tedavisinde endikedir:

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

VIDANT idiyopatik primer Huzursuz Bacak Sendromunun tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji / uygulama şekli

Pozoloji ve uygulama sıklığı ve süresi

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**

VIDANT günde 3 kez alınmalıdır, yiyeceklerle beraber veya yiyeceksiz alınabilir. (Bkz: Farmakokinetik özellikler)

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
Birim doz (mg)	0.25	0.5	0.75	1.0
Toplam günlük doz (mg)	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 ulaşamaz 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 aşılmamalıdır.

VIDANT L-dopa'ya ek olarak uygulandığında, birlikte uygulanan L-dopa dozu klinik yanıtla göre kademeli olarak azaltılabilir. Klinik çalışmalarda aynı zamanda ropinirol alan hastalarda L-dopa dozu kademeli olarak yaklaşık % 20 azaltılmıştır. Ropinirolü L-dopa ile kombinasyon halinde kullanan ilerlemiş seviyede Parkinson hastalığı olan kişilerde, titrasyonun başlangıcında diskinezi oluşabilir. Yapılan klinik çalışmalar L-dopa dozunun azaltılmasının diskineziyi hafifletebildiğini göstermiştir. (bkz. İstenmeyen Etkiler)

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).

- **Böbrek yetmezliği**

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.

Son aşamada böbrek hastalığı olan hastalarda (hemodiyaliz alan hastalarda) ropinirol kullanımına ilişkin yapılan bir çalışma, bu hastalarda doz ayarlaması yapılması gerektiğini göstermiştir. Parkinson tedavisinde ropinirolün başlangıç dozu günde 3 kez 0.25 mg olmalıdır. Doz titrasyonu etkinlik ve tolerabiliteye göre ayarlanmalıdır. Düzenli diyalize

giren hastalarda tavsiye edilen maksimum doz 18 mg/gün'dür. Diyalizden sonra ilave dozlar gerekli değildir.

- **Karaciğer yetmezliği**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ropinirolün kullanımı ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Bu tür hastalarda ropinirolün uygulanması tavsiye edilmemektedir.

- **Pediyatrik popülasyon**

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

- **Geriatrik popülasyon**

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

Huzursuz Bacak Sendromu tedavisinde:

VIDANT günde 1 kez, yatmadan önce alınmalıdır, yatmadan en fazla 3 saat öncesine kadar da kullanılabilir. VIDANT yiyeceklerle veya yiyeceksiz alınabilir (*Bkz: Farmakokinetik özellikler*).

- **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

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 verirse tedaviye doz titrasyonu yapılarak yeniden başlanmalıdır (yukarı bakınız).

- **Böbrek yetmezliği**

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.

Son aşamada böbrek hastalığı olan hastalarda (hemodiyaliz alan hastalarda) ropinirole kullanımına ilişkin yapılan bir çalışma, bu hastalarda doz ayarlaması yapılması gerektiğini göstermiştir. Huzursuz Bacak Sendromu ropinirolün tavsiye edilen başlangıç dozu günde bir kez 0.25 mg'dır. Doz titrasyonu etkinlik ve tolerabiliteye göre ayarlanmalıdır. Düzenli diyalize giren hastalarda tavsiye edilen maksimum doz 3 mg/gün'dür. Diyalizden sonra ilave dozlar gerekli değildir.

Şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) olan düzenli diyalize giremeyen hastalarda ropinirol kullanımı araştırılmamıştır.

- **Karaciğer yetmezliği**

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda ropinirolün kullanımı ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Bu tür hastalarda ropinirolün uygulanması tavsiye edilmemektedir.

- **Pediyatrik popülasyon**

Ropinirolün 18 yaş altı hastalardaki güvenliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır, bu nedenle bu yaş grubundaki hastalarda VIDANT kullanımı tavsiye edilmemektedir.

- **Geriatrik popülasyon**

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

Uygulama şekli:

Yiyeceklerle beraber veya yiyeceksiz alınabilir. (Bkz: *Farmakokinetik özellikler*)

Huzursuz Bacak Sendromu tedavisinde yatmadan önce alınmalıdır, yatmadan en fazla 3 saat öncesine kadar da kullanılabilir.

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.

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.

Ropinirol ile tedavi sırasında Huzursuz Bacak Sendromu semptomlarında paradoksal kötüleşme (her iki bacağı da erken yayılım, şiddetinde artış veya ekilenmemiş olan bacağı da semptomların yayılması) veya sabah reboundu (sabah erken saatlerde semptomların yeniden ortaya çıkması) gözlenmiştir. Eğer bu durumlar meydana gelirse, ropinirol tedavisinin yeterliliğinin yeniden gözden geçirilmesi ve doz ayarlaması veya belki de tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

VIDANT içeriğinde laktoz vardır. Bu nedenle nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nöroleptikler ve sulpirid veya metoklopramid gibi diğer merkezi 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 siprofloksasin, 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. Merkezi 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İnsanlar üzerindeki potansiyel etki bilinmediğinden, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkili bir korunma yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

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. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

VIDANT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Laktasyonu inhibe edebileceğinden emziren annelerde VIDANT kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

Klinik Çalışma Verileri

Parkinson Hastalarında Bildirilen Advers İlaç Reaksiyonları

Aksi gösterilmedikçe aşağıdaki tabloda bulunan veriler hızlı salımlı ve yavaş salımlı formülasyonların her ikisi ile gözlenmiştir.

	Monoterapi çalışmalarında kullanım	Ek tedavi çalışmalarında kullanım
Psikiyatrik bozukluklar		
Çok yaygın	Somnolans	Halüsinasyon Somnolans
Yaygın	Halüsinasyon Amnezi Konsantrasyon bozukluğu Konfüzyon Esneme	Konfüzyon ¹ Amnezi Anksiyete Anormal rüyalar görme Sinirlilik
Sinir sistemi bozuklukları		
Çok yaygın	Somnolans, senkop ¹ Baş dönmesi	Diskinezi Baş dönmesi Düşme Baş ağrısı
Yaygın	Yüz kızarması Ağızda kuruma Terlemede artış Hiperkinezi Hipestezi Vertigo	Somnolans ² Ağızda kuruma Terlemede artış Hipokinezi Parezi Parestezi Tremor
Vasküler bozukluklar		
Çok yaygın	Senkop	
Yaygın	Hipertansiyon Hipotansiyon	Hipotansiyon Senkop

	Ortostatik belirtiler Ekstrasistoller Atriyal fibrilasyon Palpitasyon Taşikardi Periferel iskemi	
Gastrointestinal bozukluklar		
Çok yaygın	Bulanti Dispepsi Kusma	Bulanti
Yaygın	Karın ağrısı ¹ , kabızlık ² Anoreksi Şişkinlik	Kabızlık ² Karın ağrısı İshal Disfaji Şişkinlik Tükürük salgısında artış Kusma
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar		
Çok yaygın	Bitkinlik Viral enfeksiyon	Üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın	Periferel ödem (bacaklarda ödem dahil) Dermansızlık Göğüste ağrı Bacak ödemi Keyifsizlik Ağrı	Periferel ödem ² İlaç seviyesinde artış Ağrı
Metabolizma ve beslenme bozuklukları		
Yaygın	Alkalın fozfataz seviyesinde artış	Vücut ağırlığında azalma
Üreme sistemi hastalıkları		
Yaygın	İktidarsızlık	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozuklukları		
Yaygın	Bronşit Nefes darlığı Farenjit Rinit Sinüzit	Nefes darlığı
Böbrek ve idrar bozuklukları		
Yaygın	İdrar yolu enfeksiyonu	Piyüri İdrar tutamama İdrar yolu enfeksiyonu
Göz bozuklukları		
Yaygın	Göz anormallikleri Anormal görme Kseroftalmi	Çift görme
Kas- iskelet , bağ doku ve kemik bozuklukları		
Yaygın		Artralji Artrit
Kan ve lenfatik sistemi bozuklukları		
Yaygın		Anemi
¹ Hızlı salımlı klinik çalışma verileri ² 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 Artırma [#] , erken sabah reboundu [#]
[#] Ropinirol ile tedavi sırasında Huzursuz Bacak Sendromu semptomlarında paradoksal kötüleşme (her iki bacağı da erken yayılım, şiddetinde artış veya ekilenmemiş olan bacağı da semptomların yayılması) veya sabah reboundu (sabah erken saatlerde semptomların yeniden ortaya çıkması) gözlenmiştir. Eğer bu durumlar meydana gelirse, ropinirol tedavisinin yeterliliğinin yeniden gözden geçirilmesi ve doz ayarlaması veya belki de tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.	
Gastrointestinal bozukluklar	
Çok yaygın	Bulanti, kusma
Yaygın	Karın ağrısı, ishal, dispepsi, ağızda kuruluk
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	
Yaygın	Bitkinlik, periferik ödem
Kulak ve iç kulak bozuklukları	
Yaygın	Vertigo
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın	Nazofarenjit İnfluenza
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları	
Yaygın	Artralji Kas krampları Kol ve bacaklarda ağrı
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar	
Yaygın	Öksürük Nazal konjesyon
Deri ve deri altı doku bozuklukları	
Yaygın	Hiperhidrozis

Pazarlama sonrası veriler

Bağışıklık sistemi bozuklukları	
Çok seyrek	Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ürtiker, anjiyoödem, deri döküntüsü, şiddetli kaşıntı dahil)
Psikiyatrik bozukluklar	
Sık 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	
Sık	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: N04 B C04

Etki mekanizması

Ropinirol güçlü bir non-ergolin D2/D3 dopamin agonistidir.

Parkinson Hastalığında:

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

Huzursuz Bacak Sendromunda:

Tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte Huzursuz Bacak Sendromunun patofizyolojisinin striatumdaki dopamin sentezi ve/veya D2 reseptör dansitesindeki azalma gibi bir dopaminerjik yetmezlik sonucu olduğu düşünülmektedir. Nörofarmakolojik kanıtlar, primer olarak 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:

Ropinirolün farmakokinetiği sağlıklı gönüllüler ve Parkinson hastaları arasında benzerdir.

Farmakokinetik parametrelerde bireyler arası büyük farklılıklar gözlenmiştir. Ropinirolün biyoyararlanımı yaklaşık % 46'dır (%36-57).

Emilim:

Ropinirol oral yoldan hızla absorbe edilir, uygulanan dozdan ortalama 1.5 saat sonra plazma ortalama doruk konsantrasyonlarına ulaşılır.

Ropinirolün biyoyararlanımı açlık ve tokluk durumunda benzerdir. Ancak, T_{maks} 'ta görülen 2.6 saatlik gecikme ve C_{maks} 'ta görülen ortalama % 25 azalmanın da gösterdiği gibi, yağlı yiyecekler ropinirolün absorpsiyon hızını azaltır.

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 gözlenenden iki kat daha yüksek bulunmuştur.

Dağılım:

İlacın, plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (% 10 - 40). Ropinirol, lipofilitesinin yüksek olmasıyla uyumlu olarak geniş bir dağılım hacmi gösterir (yaklaşık 7 L/kg).

Biyotransformasyon:

Ropinirol başlıca karaciğerde CYP1A2 enzimi ile metabolize edilir ve metabolitleri başlıca idrarla atılır. Dopaminerjik fonksiyonun incelendiği hayvan modellerine göre en önemli metaboliti ropinirolden en az 100 kez daha az potenttir.

Eliminasyon:

Ropinirol sistemik dolaşımdan yaklaşık 6 saatlik bir ortalama yarı ömürle temizlenir.

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

Yaşlılar:

Ropinirolün oral klerensi yaşlı hastalarda (65 yaş veya üstü) gençlere kıyasla yaklaşık olarak % 15 daha azdır. Yaşlılarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Böbrek bozukluğu:

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

Son aşamada böbrek hastalığı olan ve düzenli diyalize giren hastalarda, ropinirolün oral klerensi yaklaşık olarak %30 azalmıştır. Tavsiye edilen maksimum doz; Huzursuz Bacak Sendromu olan hastalarda 3mg/gün, Parkinson hastalığında 18 mg/gün'dür. (Bkz: Pozoloji ve uygulama şekli/Böbrek bozukluğu)

Farmakokinetik / farmakodinamik ilişkiler:

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

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 duygusu 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.

Kısa ve uzun dönem etkililik çalışması

Orta ila ciddi dereceli Huzursuz Bacak Sendromu olan hastalarda ropinirol'ün hem kısa hem de uzun dönem etkililiğinin incelendiği bir çalışmada, hastalar ropinirol (N=197) ya da plasebo (N=207) olarak randomize edildi ve 12. ve 26. haftadaki IRLS ölçek puanları üzerindeki etkileri başlangıç noktası için karşılaştırıldı. ITT popülasyonu için başlangıç noktasından 12. haftaya kadar ayarlanmış ortalama değişimdeki primer etkililik bitiş noktası, ropinirol lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösteren -2.1'lik (-4.0, -0.1) tedavi farkı (95% CI) ile sonuçlandı ($p=0.039$). Benzer olarak, ITT popülasyonu için başlangıç noktasından 26. haftaya kadar ayarlanmış ortalama değişimdeki sekonder etkililik bitiş noktası, ropinirol lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösteren -2.5'lik (-4.6, -0.3) tedavi farkı (95% CI) ile sonuçlandı ($p=0.039$) [14].

5.3 Klinik öncesi güvenlik 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 gonodotropin, 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 (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

Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat
Mikrokristalize selüloz
Kroskarmeloz sodyum
Magnezyum stearat.

Film kaplama:

Hidroksipropil metil selüloz
Polietilen glikol 400
Titanyum dioksit
Demir oksit kırmızı
Demir oksit sarı

İndigokarmin 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

VIDANT, 21 tabletlik blister ambalajlarda 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 Yönetmelikleri"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 (LARI)

128/29

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 21.07.2009

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

06/21.08.2009/GDS23