

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VIDANT XL 8 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ropinirol (Ropinirol hidroklorür olarak): 8 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat: 39.48 mg

Mannitol: 73.16 mg

Karboksimetil selüloz sodyum 15 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Uzatılmış salımlı tablet.

Kırmızı renkli, kapsül şeklinde, film kaplı tabletlerdir. Tabletlerin bir yüzünde "GS" diğer yüzünde "5CC" baskısı vardır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VIDANT XL idiyopatik Parkinson hastalığının tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Başka bir dopamin agonisti tedavisinden VIDANT XL'ye geçildiğinde, VIDANT 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:

Tedaviye ropinirol uzatılmış salımlı tabletlerin 2 mg/gün dozunda başlayan ve tolere edemedikleri yan etkiler yaşayan hastalarda tedavinin, üç eşit doza bölünen daha düşük bir günlük dozda ropinirol film kaplı (çabuk salımlı) tabletlere değiştirilmesi faydalı olabilir.

	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.

Günde bir kez 8 mg ropinirol uzatılmış salımlı tabletler dozu ile yeterli semptom kontrolü sağlanamıyorsa ya da sürdürülemiyorsa günlük doz, ikişer haftalık ya da daha uzun aralıklarla 2 mg ila 4 mg'lık artışlarla artırılabilir. Ropinirol uzatılmış salımlı tabletlerin maksimum günlük dozu 24 mg'dır.

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

Ropinirol uzatılmış salımlı tabletlerin mevcut en yüksek dozları kullanılarak, hastalara, gerekli doza ulaşmak için gereken minimum sayıda ropinirol uzatılmış salımlı tabletin reçete edilmesi önerilir.

VIDANT XL L-dopa'ya ek olarak uygulandığında, birlikte uygulanan L-dopa dozu klinik yanıtı göre kademeli olarak azaltılabilir. Klinik çalışmalarda aynı zamanda VIDANT XL alan hastalarda L-dopa dozu kademeli olarak yaklaşık % 30 azaltılmıştır. Ropinirol ve L-dopa kombinasyonu kullanan ileri Parkinson hastalığı hastalarında ropinirolün başlangıç titrasyonu sırasında diskinezi ortaya çıkabilir. Klinik çalışmalarda L-dopa dozunun azaltılmasının diskineziyi azaltabileceği gösterilmiştir (bkz. İstenmeyen etkiler).

Tedavide başka bir dopamin agonistinden ropinirole geçilirken, ropinirol başlanmadan önce ruhsat sahibinin tedavi kesme önerileri izlenmelidir.

Diğer dopamin agonistlerinde olduğu gibi VIDANT 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 VIDANT tabletlerden VIDANT XL'ye geçirilebilir. VIDANT XL tablet dozu, alınmakta olan toplam çabuk salımlı VIDANT tablet dozuna bağlıdır.

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

Alınan toplam günlük çabuk salımlı VIDANT tablet dozu (mg)	Toplam günlük VIDANT 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

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Uygulama şekli:

Tabletler bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemeli, kırılmamalı ya da bölünmemelidir. VIDANT XL yemeklerle birlikte veya tek başına alınabilir (*bkz.* 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Ropinirol 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.

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 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 ve adolesanlar

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

Geriatrik popülasyon

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

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

Ciddi kardiyovasküler hastalığı olanlarda, özellikle tedavinin başında, hipotansiyon riskine karşı, kan basıncının gözlenmesi gereklidir.

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

Ropinirolün anti-hipertansif ve anti-aritmik ilaçlarla 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: Zaman zaman bradikardi ile birlikte senkop gelişebilir.

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

Halüsinasyon: VIDANT XL kullanan hastalarda halüsinasyon görülebilir.

Ropinirol dahil dopaminerjik ajanlarla tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama, hiperseksüalite, libido artışı, kompulsif alışveriş ve tıkanırcasına yeme gibi kompulsif davranışlar dahil impuls kontrol belirtileri bildirilmiştir. Bu etkiler genellikle doz azaltıldığında veya tedavi sona erdirildiğinde geri dönüşümlüdür. Bazı ropinirol kullanan hastalarda, kompulsif davranış öyküsü mevcuttur.

Ropinirol, özellikle Parkinson hastalarında somnolans ve ani başlayan uyku atakları ile ilişkilendirilmiştir. Günlük aktiviteler sırasında, bazı durumlarda farkındalık ve uyarı işaretleri olmaksızın aniden uykuya dalma durumu yaygın olmayan sıklıkla bildirilmiştir. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve ropinirol tedavisi sırasında araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir. Somnolans ve ani başlayan uyku atakları deneyimleyen hastalar araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır. Dozajın düşürülmesi ya da tedavinin sonlandırılması düşünülebilir.

VIDANT XL tablet ilacın 24 saat süresince salınması için tasarlanmıştır. Gastrointestinal geçişin hızlı olması halinde ilaç salımının tamamlanmamasına yol açabilir ve kalan ilaç feçes ile atılabilir.

VIDANT XL laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

VIDANT XL, ihmal edilebilir miktarda mannitol ihtiva eder, mannitole bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Bu tıbbi ürünün bir dozunda yer alan sodyum miktarı 1 mmol'den (23 mg) azdır; yani esasında sodyum içermez.

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 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 VIDANT XL alan hastalara CYP1A2 inhibitörü olan siprofloksasin, fluvoksamin veya enoksasin gibi ilaçlara başlandığında veya bu ilaçlar kesildiğinde VIDANT 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 VIDANT 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 VIDANT XL alımı konusunda uyarılmalıdır.

Sigara içmenin CYP1A2 metabolizmasını indüklediği bilindiğinden VIDANT 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.

Gebelik dönemi:

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

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

VIDANT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Laktasyonu inhibe edebileceğinden emziren annelerde VIDANT XL kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite:

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarında, ropinirolün prolaktin düzeyini düşürerek implantasyonu etkileyebildiği görülmüştür. Ancak kadınlarda implantasyon 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 VIDANT 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 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 çabuk salımlı ve uzatılmış salımlı formülasyonların her ikisi ile gözlenmiştir.

	Monoterapi kullanım	çalışmalarında	Ek tedavi çalışmalarında kullanım
Psikiyatrik hastalıklar			
Yaygın	Halüsinasyon		Halüsinasyon
Sinir Sistemi hastalıkları			
Çok yaygın	Somnolans		Diskinezi İlerlemiş Parkinson hastalığı olan hastalarda ropinirolün başlangıç titrasyonu sırasında diskineziler meydana gelebilir. Klinik çalışmalarda, levodopa dozunun azaltılmasının diskinezileri hafifletebileceği gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.2)
Yaygın	Sersemlik (vertigo dahil)		Somnolans , Sersemlik (vertigo dahil)
Vasküler hastalıklar			
Yaygın			Postüral hipotansiyon, hipotansiyon
Yaygın olmayan	Postüral hipotansiyon, hipotansiyon		
Gastrointestinal hastalıklar			
Çok yaygın	Bulantı		
Yaygın	Kabızlık		Mide Bulantısı Kabızlık
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Yaygın	Periferik ödem (bacaklarda ödem dahil)		Periferik ödem

Pazarlama sonrası veriler

Bağışıklık sistemi hastalıkları			
	Monoterapi kullanım	çalışmalarında	Ek tedavi çalışmalarında kullanım
Bilinmiyor			Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ürtiker, anjiyoödem, deri döküntüsü, şiddetli kaşıntı dahil)
Psikiyatrik hastalıklar			
Yaygın			Konfüzyon
Yaygın Olmayan		Delüzyon, paranoya ve deliryum dahil psikotik reaksiyonlar (halüsinasyon dışında).	Delüzyon, paranoya ve deliryum dahil psikotik reaksiyonlar (halüsinasyon dışında).
Bilinmiyor		Agresyon†	
†Agresyon, psikotik reaksiyonlar ve kompulsif semptomlarla ilişkilendirilmiştir			
Bilinmiyor			Pazarlama sonrası raporlarda patolojik kumar oynama,

	patolojik alışveriş yapma, aşırı yeme ve hiperseksüalite ve artmış libido dahil olmak üzere dürtü kontrol bozuklukları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).	
Sinir sistemi hastalıkları		
Çok Yaygın	Senkop	Somnolans
Yaygın Olmayan	Aşırı somnolans, aniden uykuya dalma*	Aşırı somnolans, aniden uykuya dalma*
*Ropinirol somnolansla ilişkilidir ve yaygın olmayan bir şekilde gün içinde aşırı somnolans ve ani uyku bastırması epizotları ile ilişkilendirilmiştir.		
Vasküler hastalıklar		
Yaygın Olmayan	Hipotansiyon, postüral hipotansiyon	
Gastrointestinal bozukluklar		
Çok Yaygın		Mide bulantısı
Yaygın	Kusma, mide yanması, abdominal ağrı	Mide yanması
Hepatobilyer bozukluklar		
Bilinmiyor	Hepatik reaksiyonlar; genelde karaciğer enzimlerinde artış	
Genel bozukluklar ve uygulama yeri rahatsızlıkları		
Yaygın	Bacak ödemi	

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: Dopamin agonistleri
ATC Kodu: N04B C04

Etki mekanizması

Ropinirol, D₂ ve D₃ dopamin reseptör alt tipleri için yüksek bağlı 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.

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 GA: [-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 levodopa 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 GA: [-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 GA: [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 GA: [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 GA: [0.09, 0.34], p<0.001)).

Toplam uyanık kalma süresi (“on”) (1.7 saat, % 95 GA: [1.06, 2.33], p< 0.0001) ve rahatsız edici diskinezi olmaksızın toplam uyanık kalma süresi (“on”) (1.5 saat, % 95 GA: [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 öğelerinde 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.

VIDANT 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.

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.

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

VIDANT XL Uzatılmış Salımlı Tabletlerin, çabuk salımlı tabletlere kıyasla bağlı biyoyararlanımı yaklaşık olarak %100 idi. Parkinson hastaları ile VIDANT XL 8 mg kullanılarak yapılan bir tekrarlı doz çalışmasında, doza göre normalize edilen $EAA_{(0-24)}$ ve C_{min} değerleri VIDANT XL ve çabuk salımlı ropinirol için benzerdi. Doza göre normalize edilen C_{maks} değeri çabuk salımlı formülasyona kıyasla VIDANT XL için ortalama %12 daha düşük olup doruk plazma konsantrasyonlarına erişmek için gereken ortalama zaman 6 ila 10 saattir. Yapılan bir tek doz çalışmasında, VIDANT XL sağlıklı gönüllülere tok karnına uygulandığında (yüksek yağ içerikli bir öğünü takiben), aç karnına uygulamaya kıyasla EAA değeri yaklaşık %30 ve C_{maks} 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_{maks} değerini yaklaşık %44 artırmış; T_{maks} 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 %10-40 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. *In 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:

Hafif ve orta şiddetli böbrek bozukluğu olan Parkinson hastalarında ropinirolün farmakokinetiğinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Düzenli diyaliz uygulanan hastalarda oral klerens yaklaşık %30 azalmaktadır. Önerilen en yüksek doz günde 18 mg.'dır.

Geriyatrik popülasyon:

Ropinirolün oral klerensi yaşlı hastalarda (65 yaş ve üstü) gençlere kıyasla % 15 daha azdır. VIDANT XL için yaşlılarda doz ayarlaması gerekli değildir.

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, ptozis ve salya artışı) ile belirlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hipromelloz 2208
Hidrojene hint yağı
Karboksimetilselüloz sodyum
Povidon
Maltodekstrin
Magnezyum stearat
Laktoz monohidrat
Kolloidal silikon dioksit
Mannitol (E421)
Sarı demir oksit (E172)
Gliseril behenat
Hipromelloz 2910
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen glikol/makrogol 400
Sarı demir oksit (E172)
Siyah demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PCTFE/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

Adı: Biovesta İlaçları Limited Şirketi
Adresi: Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza
B Blok Kat 4 34394 1.Levent/İstanbul
Tel. no: 212 – 339 48 00
Fax. no: 212 – 339 48 01

8. RUHSAT NUMARASI

21.07.2009 128/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.07.2009

Ruhsat yenileme tarihi: 10.12.2014

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ