KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REQUIP 5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her tablet 5 mg ropinirol serbest baza eşdeğer ropinirol hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat.....46.00 mg
Kroskarmeloz sodyum.....6.0 mg

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet
Bir yüzünde "SB" diğer yüzünde "4894" baskısı olan, mavi renkli beş kenarlı, film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REQUIP idiyopatik Parkinson Hastalığının tedavisinde endikedir:

- REQUIP tek başına (levodopa [L-Dopa] olmaksızın) idiyopatik Parkinson Hastalığı tedavisinde kullanılabilir.

- Levodopa tedavisine REQUIP eklenmesi "on ve off" dalgalanmaları kontrol edebilir ve levodopanın toplam günlük dozunun azaltılmasına olanak sağlar.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi
Başka bir dopamin agonisti tedavisinden REQUIP'e geçildiğinde, REQUIP'e 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.

- **REQUIP parkison hastalığı tedavisinde;**

REQUIP günde 3 kez alınmalıdır, yiyecekle 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 günde üç kez 0.5-1 mg'lık artışlar (1.5 ila 3 mg/gün) uygulanabilir.

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 REQUIP dozu kabul edilebilir bir terapötik yanıt elde edilene kadar artırılabilir (maksimum 24mg/gün dozuna kadar). 5 yıllık çift kör bir çalışmanın sonunda terapötik fayda veren ortalama ropinirol dozu 16.5 mg/gün olmuştur.

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

REQUIP L-dopa'ya ek olarak uygulandığında, birlikte uygulanan L-dopa dozu klinik yanıta 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 REQUIP, 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).

Uygulama şekli:
Yiyecekle beraber veya yiyeceksiz alınabilir. *(Bkz: Farmakokinetik özellikler)*

- **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) 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.

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

- **Karaciğer yetmezliği**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ropinirolün kullanımı ile ilgili çalışma yapılmamışıtr. 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 REQUIP kullanımı tavsiye edilmemektedir.

- **Geriyatrik popülasyon**

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- Ropinirole ve ilacın bileşenlerinden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Düzenli hemodiyaliz yokluğunda şiddetli renal bozukluk (kreatinin klirensi <30 ml/dak)
- 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.

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 REQUIP 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 REQUIP tedavisini takiben halüsinasyon bildirilmiştir. Huzursuz Bacak Sendromu olan hastalarda REQUIP tedavisini takiben çok seyrek olarak halüsinasyon bildirilmiştir.

Ropinirol dahil dopaminerjik ajanlarla tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama ve hiperseksüalite gibi kompülsif 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, kompülsif davranış hikayesi veya aynı zamanda dopaminerjik tedavi gibi diğer faktörler 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.

Ropinirol ile tedavi sırasında Huzursuz Bacak Sendromu semptomlarında paradoksal kötüleşme (her iki bacağa da erken yayılım, şiddetinde artış veya ekilenmemiş olan bacağa 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.

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

Bu tıbbi ürün her dozunda 6 mg sodyum ihtiva eder. 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 merkezi etkili dopamin antagonistleri ropinirolün etkililiğini azaltabilirler. Bu nedenle bu ilaçların REQUIP 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. REQUIP 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 REQUIP alan hastalara CYP1A2 inhibitörü olan siprofloksasin, fluvoksamin veya enoksasin gibi ilaçlara başlandığında veya bu ilaçlar kesildiğinde REQUIP 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 REQUIP tedavisine normal şekilde başlanabilir. Bununla birlikte, REQUIP 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 REQUIP alımı konusunda uyarılmalıdır.

Sigara içmenin CYP1A2 metabolizmasını indüklediği bilindiğinden REQUIP 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)
Ropinirolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi
Anneye olan potansiyel faydası fetüse olan potansiyel riskinden ağır basmadıkça REQUIP'in gebelik sırasında kullanımı önerilmemektedir (*bkz.* Klinik Öncesi Güvenilirlik Verileri).
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.
REQUIP gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Laktasyonu inhibe edebileceğinden emziren annelerde REQUIP 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 gonodotropindir. Erkeklerde fertilite üzerinde hiçbir etkisi görülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar REQUIP 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 gelişiyorsa 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 (≥1/10), yaygın (≥1/100 ve ≤1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ve ≤1/100), seyrek (≥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 aşağıdaki tabloda bulunan veriler hızlı salımlı ve yavaş salımlı formülasyonların her ikisi ile gözlenmiştir.

	Monoterapi çalışmalarında kullanım	**Ek tedavi çalışmalarında kullanım**
Psikiyatrik hastalıklar		
Çok yaygın	Halüsinasyon	Halüsinasyon
Sinir sistemi hastalıklar		
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		
Çok yaygın		Postüral hipotansiyon, hipotansiyon
Yaygın	Kabızlık	Mide Bulantısı Kabızlık
Gastrointestinal hastalıklar		
Çok yaygın	Bulantı	
Yaygın	Kabızlık	Mide Bulantısı Kabızlık

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Yaygın	Periferal ödem (bacaklarda ödem dahil)	Periferal ödem

Pazarlama sonrası veriler

Bağışıklık sistemi hastalıkları		
	Monoterapi çalışmalarında kullanım	**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 kompülsif 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
Hepatobiliyer 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: N04 B C04

Etki mekanizması

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

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

Farmakodinamik etkiler

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

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.

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, lipofilisitesinin 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 karekteristik özellikler

Geriyatrik Popüşasyon:
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.

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 hipoprolaktinemik etkisinden dolayı testislerde Leydig hücresi hiperplazisi / adenomudur. Bu lezyonlar tür spesifik fenomen olarak görülmüştür ve ropinirolun klinik kullanımı yönünden tehlike oluşturmamaktadır.

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

Üreme toksikolojisi

Sıçanlar üzerinde yapılan fertilite 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 fötal vücut ağırlığında azalmaya, 90 mg/kg dozunda fötal 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 laboratuar 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
Polisorbat 80
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

REQUIP, 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 Kontrolu Yonetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı:	GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Adresi:	Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza B Blok 34394 1.Levent/İstanbul
Tel. no:	212 – 339 44 00
Fax. no:	212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

113/6

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 16.10.2002

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ