

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polpix SR, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Polpix SR, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Polpix SR, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Polpix SR, 2 mg:

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2 mg ropinirolu (w postaci chlorowodorku).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1,8 mg laktozy jednowodnej.

Polpix SR, 4 mg:

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg ropinirolu (w postaci chlorowodorku).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 0,81 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Polpix SR, 8 mg:

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 8 mg ropinirolu (w postaci chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy $6,8 \pm 0,1$ mm oraz grubości $5,5 \pm 0,2$ mm.

4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: jasnobrązowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$ mm oraz grubości $5,3 \pm 0,2$ mm.

8 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: czerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$ mm oraz grubości $5,2 \pm 0,2$ mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Parkinsona zgodnie z następującymi zasadami:

- leczenie początkowe w monoterapii w celu opóźnienia wprowadzenia do leczenia lewodopą;
- leczenie skojarzone z lewodopą w okresie choroby, gdy działanie lewodopą wygasa lub staje się zmienne oraz pojawiają się fluktuacje działania terapeutycznego (efekt „końca dawki” lub fluktuacje typu „włączenie – wyłączenie”).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecane jest indywidualne dobieranie dawki zależnie od skuteczności i tolerancji leku. Polpix SR tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować raz na dobę, o podobnej porze każdego dnia.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2).

Polpix SR tabletki o przedłużonym uwalnianiu muszą być połknięte w całości, nie wolno ich żuć, rozkruszać ani przełamywać.

Rozpoczynanie leczenia

Dawka początkowa ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 2 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień leczenia; dawkę należy zwiększyć do 4 mg raz na dobę począwszy od drugiego tygodnia leczenia. Reakcja na leczenie może być widoczna podczas stosowania dawki 4 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę.

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie od dawki 2 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, u których wystąpiły działania niepożądane, których nie są w stanie znieść, mogą odnieść korzyść ze zmiany terapii na leczenie ropinirolem w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w mniejszej dawce dobowej, podzielonej na trzy równe dawki.

Schemat leczenia

Pacjenci powinni otrzymywać najniższą dawkę ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu zapewniającą opanowanie objawów.

Jeżeli podczas stosowania dawki 4 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę nie osiągnięto wystarczającej kontroli objawów lub nie jest ona utrzymywana, dawka dobową może być zwiększana o 2 mg w odstępach tygodniowych lub dłuższych, aż do uzyskania dawki 8 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę.

Jeżeli podczas stosowania dawki 8 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę nadal nie osiągnięto wystarczającej kontroli objawów lub nie jest ona utrzymywana, dawka dobową może być zwiększana o 2 mg do 4 mg w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych. Maksymalna dawka dobową ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 24 mg.

Zaleca się przepisywanie pacjentom jak najmniejszej liczby tabletek o przedłużonym uwalnianiu zawierających ropinirol, która jest niezbędna do osiągnięcia zalecanej dawki poprzez zastosowanie największych dostępnych mocy ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Jeżeli leczenie zostało przerwane na dobę lub dłużej, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia poprzez stopniowe zwiększanie dawek (patrz wyżej).

W przypadku stosowania produktu Polpix SR tabletki o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu skojarzonym z lewodopą, może zaistnieć możliwość stopniowego zmniejszenia dawki lewodopy, w zależności od reakcji na leczenie. W badaniach klinicznych dawkę lewodopy zmniejszono stopniowo o około 30% u pacjentów stosujących jednocześnie ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, stosujących produkt Polpix SR tabletki o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z lewodopą, w trakcie początkowego zwiększania dawki produktu Polpix SR tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.8).

W przypadku zamiany leczenia innym lekiem z grupy agonistów dopaminy na leczenie ropinirolem, należy przed wprowadzeniem ropinirolu zastosować się do zaleceń podmiotu odpowiedzialnego dotyczących odstawiania danego leku.

Podobnie jak w przypadku innych agonistów dopaminy, ropinirol należy koniecznie odstawiać stopniowo, poprzez zmniejszanie podawanej w ciągu doby dawki leku przez okres jednego tygodnia (patrz punkt 4.4).

Zmiana leczenia ropinirolem w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na

terapię produktem Polpix SR tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Zmiany leczenia ropinirolem w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na terapię produktem Polpix SR tabletki o przedłużonym uwalnianiu można dokonać z dnia na dzień.

Dawka produktu Polpix SR tabletki o przedłużonym uwalnianiu powinna zostać ustalona na podstawie całkowitej dobowej dawki ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) stosowanej przez pacjenta.

Zalecane dawki przy zmianie terapii z leczenia ropinirolem w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na leczenie ropinirolem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu są zamieszczone w tabeli poniżej:

Ropinirol tabletki powlekane (o natychmiastowym uwalnianiu) Całkowita dawka dobową (mg)	Polpix SR tabletki o przedłużonym uwalnianiu Całkowita dawka dobową (mg)
0,75-2,25	2
3-4,5	4
6	6
7,5-9	8
12	12
15-18	16
21	20
24	24

Po zmianie leczenia na terapię produktem Polpix SR tabletki o przedłużonym uwalnianiu, dawka może być dostosowana, w zależności od reakcji na leczenie (patrz wyżej „Rozpoczynanie leczenia” i „Schemat leczenia”).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 ml/min) nie obserwowano zmiany klirensu ropinirolu, nie ma zatem potrzeby dostosowywania dawki leku w tej grupie pacjentów.

Badania nad zastosowaniem ropinirolu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (pacjenci hemodializowani) wykazały, że u tych pacjentów wymagane jest następujące dostosowanie dawkowania:

Dawka początkowa produktu Polpix SR powinna wynosić 2 mg raz na dobę. Dalsze zwiększanie dawki powinno zależeć od skuteczności i tolerancji. Zalecana maksymalna dawka u pacjentów regularnie hemodializowanych wynosi 18 mg na dobę.

Dawki uzupełniające po hemodializie nie są wymagane (patrz punkt 5.2).

Stosowanie ropinirolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) nie poddawanych regularnym hemodializom nie było badane.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej klirens ropinirolu jest zmniejszony o około 15%. Choć dostosowanie dawki nie jest wymagane, dawkę ropinirolu należy w sposób indywidualny stopniowo zwiększać, uważnie obserwując tolerancję leku, aż do uzyskania optymalnej reakcji klinicznej.

U pacjentów w wieku 75 lat i powyżej można rozważyć wolniejsze zwiększanie i dostosowanie dawki w czasie rozpoczynania leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Polpix SR tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dzieci w wieku poniżej 18 lat z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) u pacjentów, którzy nie są poddawani regularnym hemodializom.
- Zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Senność i przypadki nagłego napadu snu

Stosowanie ropinirolu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona, związane było z występowaniem senności i przypadków nagłego napadu snu. Wystąpienie nagłego napadu snu w trakcie dnia, w niektórych przypadkach bez świadomości jego wystąpienia lub sygnałów ostrzegawczych, było zgłaszane (patrz punkt 4.8). Pacjenci muszą być poinformowani o powyższych objawach i należy doradzić im zachowanie ostrożności podczas kierowania pojazdami lub podczas obsługi maszyn w trakcie leczenia ropinirolem. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) nagły napad snu, muszą powstrzymać się od kierowania pojazdami lub obsługi maszyn. Ponadto należy rozważyć zmniejszenie dawki ropinirolu lub zakończenie terapii.

Zaburzenia psychiczne lub psychotyczne

Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi lub psychotycznymi lub z takimi zaburzeniami w wywiadzie należy leczyć agonistami dopaminy, tylko wtedy, jeśli potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Zaburzenia kontroli impulsów

Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem Polpix SR mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, zachowania agresywne, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjne lub napadowe objadanie się. W takich przypadkach zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki lub stopniowe odstawienie leku.

Mania

Pacjenci powinni być regularnie monitorowani czy nie występuje u nich mania. Pacjenci i opiekunowie powinni zostać poinformowani, że objawy manii mogą wystąpić z lub bez objawów zaburzeń kontroli impulsów u pacjentów leczonych produktem Polpix SR. Jeśli rozwiną się takie objawy należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie produktu leczniczego.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Notowano objawy wskazujące na złośliwy zespół neuroleptyczny, w przypadku nagłego przerwania leczenia dopaminergicznego. Dlatego zaleca się stopniowe zmniejszanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Przyspieszony pasaż żołądkowo – jelitowy

Okres, w którym tabletki Polpix SR uwalniają środek leczniczy wynosi powyżej 24 godzin. W przypadku wystąpienia u pacjenta przyspieszonego pasażu żołądkowo-jelitowego, istnieje ryzyko niepełnego uwolnienia substancji czynnej i wydalenia jego pozostałości wraz ze stolcem.

Niedociśnienie tętnicze

U pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia (szczególnie z niewydolnością naczyń wieńcowych) zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza na początku leczenia, w związku z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia tętniczego.

Zespół odstawienia agonisty dopaminy (DAWS, ang. *dopamine agonist withdrawal syndrome*)

Aby przerwać leczenie pacjentów z chorobą Parkinsona, należy stopniowo zmniejszać dawkę ropinirolu (patrz punkt 4.2). W przypadku zmniejszania dawki lub odstawiania agonistów dopaminy, w tym ropinirolu, mogą wystąpić działania niepożądane pozamotoryczne. Objawy obejmują: apatię, lęk, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból, nawet o silnym natężeniu. Należy poinformować o tym pacjenta przed odstawieniem agonisty dopaminy, a następnie regularnie monitorować. W przypadku utrzymujących się objawów może być konieczne tymczasowe zwiększenie dawki ropinirolu (patrz punkt 4.8).

Omamy

Omamy są znanymi działaniami niepożądanymi, występującymi podczas leczenia agonistami dopaminy i lewodopą. Należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia omamów.

Substancje pomocnicze

Polpix SR 2 mg

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Polpix SR 4 mg

Produkt leczniczy zawiera żółcień pomarańczową (E 110), która może powodować reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej tabletkie o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem i lewodopą lub domperidonem, powodujących konieczność dostosowania dawki któregośkolwiek z leków.

Neuroleptyki oraz inni ośrodkowo działający antagoniści dopaminy, m.in. sulpiryd lub metoklopramid, mogą zmniejszać skuteczność działania ropinirolu i dlatego należy unikać stosowania tych produktów leczniczych jednocześnie z ropinirolem.

U pacjentów leczonych dużymi dawkami estrogenów obserwowano zwiększenie stężenia ropinirolu w osoczu. U pacjentów, u których jest już prowadzona hormonalna terapia zastępcza (HTZ), leczenie ropinirolem może być rozpoczynane zgodnie ze zwykle stosowanym sposobem dawkowania. Jednakże, jeżeli HTZ jest przerywana lub rozpoczynana podczas leczenia ropinirolem, konieczne może być dostosowanie dawki ropinirolu w zależności od reakcji klinicznej.

Ropinirol jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP1A2 cytochromu P450. Badanie farmakokinetyczne (stosowano ropinirol w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2 mg trzy razy na dobę) przeprowadzone u pacjentów z chorobą Parkinsona wykazały, że cyprofloksacyna zwiększa wartości C_{max} i AUC ropinirolu odpowiednio o 60% i 84%, co wpływa na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Dlatego u pacjentów leczonych ropinirolem może być konieczne dostosowanie jego dawki, w przypadku dołączenia lub odstawienia leków hamujących CYP1A2 np. cyprofloksacyny, enoksacyny lub fluwoksaminy.

Badania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem (stosowano ropinirol w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2 mg trzy razy na dobę) a teofiliną, substratem enzymu CYP1A2, przeprowadzone u pacjentów z chorobą Parkinsona, nie wykazały zmian w farmakokinetyce zarówno ropinirolu jak i teofiliny.

Palenie tytoniu wpływa pobudzająco na metabolizm za pośrednictwem CYP1A2, jeżeli pacjent zaprzestaje palenia tytoniu lub rozpoczyna je w trakcie leczenia ropinirolem, może zaistnieć konieczność dostosowania dawki.

U pacjentów stosujących jednocześnie leki z grupy antagonistów witaminy K oraz ropinirol zgłaszano przypadki zaburzonych wyników badania znormalizowanego czasu protrombinowego (INR). Pacjentom takim należy zapewnić wzmożone monitorowanie kliniczne i biologiczne (pod kątem INR).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży. Stężenie ropinirolu może się stopniowo zwiększać w trakcie ciąży (patrz punkt 5.2).

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane, zaleca się nie stosować ropinirolu w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla pacjentki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Wykazano, że pochodne ropinirolu przenikają do mleka szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy ropinirol i jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Ropinirol nie powinien być stosowany u matek karmiących piersią, ponieważ może hamować laktację.

Płodność

Brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu ropinirolu na płodność u ludzi. W badaniach płodności u samic szczurów zaobserwowano wpływ na implantację, nie zaobserwowano wpływu na płodność u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci leczeni ropinirolem, u których występują omamy, senność i (lub) nagłe napady snu muszą być poinformowani o konieczności powstrzymania się od prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności, podczas których osłabiona czujność może narażać ich samych lub inne osoby na ryzyko poważnego urazu lub śmierci (np. obsługa maszyn), dopóki takie nawracające napady snu i senność nie ustąpią (patrz również punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania. Rozróżniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych w monoterapii lub w leczeniu z lewodopą.

Częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Następujące działania niepożądane zgłaszano w trakcie badań klinicznych, w których zastosowano ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu, stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona (w dawkach do 24 mg na dobę), bądź na podstawie raportów uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

	<u>Monoterapia</u>	<u>Terapia skojarzona</u>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		
Nieznana	Reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd).	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Często	Omamy	
		Splątanie
Niezbyt często	Reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja.	
Nieznana	Zaburzenia kontroli impulsów: patologiczna skłonność do hazardu, zwiększone libido, nadmierna aktywność seksualna, agresja, kompulsywne wydawanie lub zakupy, nadmierne objadanie się i kompulsywne jedzenie mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy w tym produktem Polpix SR (patrz punkt 4.4).	
	Mania (patrz punkt 4.4)	
	Agresja*	
	Zespół dysregulacji dopaminergicznej	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Bardzo często	Senność	Senność**
	Omdlenie	Dyskineza***
Często	Zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), nagłe napady snu	
Niezbyt często	Nadmierna senność w ciągu dnia	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		
Często		Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		
Niezbyt często	Czkawka	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Bardzo często	Nudności	Nudności****
Często	Zaparcia, zgaga	

	Wymioty, ból brzucha	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		
Nieznana	Zaburzenia wątrobowe, głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		
Nieznana	Spontaniczna erekcja	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Często	Obrzęki obwodowe	
	Obrzęk nóg	
Nieznana	Zespół odstawienia agonisty dopaminy, (w tym apatia, niepokój, depresja, zmęczenie, pocenie się i ból).*****	

* Agresja była związana z reakcjami psychotycznymi jak również objawami kompulsywnymi.

** Senność zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem leczniczym o natychmiastowym uwalnianiu oraz często w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem o przedłużonym uwalnianiu.

*** U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, w trakcie początkowego dobierania dawki ropinirolu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.2).

**** Nudności zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem leczniczym o natychmiastowym uwalnianiu oraz często w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem o przedłużonym uwalnianiu.

***** Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerwania leczenia agonistami dopaminy, w tym ropinirolem, mogą wystąpić pozamotoryczne działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

Zespół odstawienia agonisty dopaminy

Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerwania leczenia agonistami dopaminy, w tym ropinirolu, mogą wystąpić pozamotoryczne działania niepożądane (patrz punkt 4.4.).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania ropinirolu związane są z jego działaniem dopaminergicznym. Objawy te mogą być złagodzone poprzez odpowiednie leczenie antagonistami dopaminy takimi jak neuroleptyki lub metoklopramid.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC04

Mechanizm działania

Ropinirol jest nieergolinowym agonistą receptorów dopaminowych D2/D3, który łagodzi ten niedobór poprzez pobudzanie receptorów dopaminowych w prążkowiu.

Ropinirol łagodzi efekty niedoboru dopaminy, charakterystycznego dla choroby Parkinsona, poprzez pobudzenie receptorów dopaminowych w prążkowiu.

Ropinirol działając na podwzgórze i przysadkę mózgową hamuje wydzielanie prolaktyny.

Skuteczność kliniczna

Trwające 36 tygodni, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, 3-etapowe badanie typu cross-over, w którym badany produkt leczniczy stosowany był w monoterapii, przeprowadzone z udziałem 161 pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnej fazie wykazało, że ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest nie mniej skuteczny niż w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na etapie pierwszorzędowego punktu oceny końcowej, określenia różnicy pomiędzy terapiami wyrażonej przez zmianę w stosunku do wartości wyjściowych części ruchowej „Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona” (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS motor scale*). Ustalono trzypunktowy zakres nie mniejszej skuteczności według części ruchowej UPDRS. Wykazana w punkcie końcowym badania skorygowana średnia różnica pomiędzy terapią z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu a terapią z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) wyniosła -0,7 punktu (95% CI: -1,51, 0,10; $p = 0,0842$).

Po zmianie leczenia na terapię z wykorzystaniem alternatywnej postaci leku dokonanej z dnia na dzień, nie wykazano zmiany profilu występowania działań niepożądanych i u mniej niż 3% pacjentów stwierdzono konieczność dostosowania dawki (wszystkie przypadki dostosowania dawki polegały na jej zwiększeniu o jeden poziom, nie stwierdzono konieczności zmniejszenia dawkowania u żadnego z pacjentów).

Trwające 24 tygodnie, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, badanie grup równoległych u pacjentów z chorobą Parkinsona, której objawy nie były wystarczająco kontrolowane leczeniem lewodopą, wykazało klinicznie znaczącą i statystycznie istotną wyższość nad placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu oceny końcowej, na podstawie zmiany czasu trwania okresu „wyłączenie” w stosunku do wartości wyjściowej; wykazana średnia różnica -1,7 godziny (95% przedział ufności: -2,34, -1,09; $p < 0,0001$). Zostało to poparte drugorzędowymi parametrami skuteczności - zmianą czasu trwania okresu „włączenie” w stosunku do wartości wyjściowej (+1,7 godziny; 95% przedział ufności: 1,06, 2,33; $p < 0,0001$) oraz całkowitego czasu trwania okresu „włączenie” bez dokuczliwych dyskinez (+1,5 godziny, 95% przedział ufności: 0,85, 2,13; $p < 0,0001$). Nie wykazano zwiększenia w stosunku do wartości wyjściowej czasu trwania okresu „włączenie” z dokuczliwymi dyskinezami, zarówno na podstawie dzienników prowadzonych przez pacjentów jak i według UPDRS.

Badanie wpływu ropinirolu na repolaryzację serca

Szczegółowe badania odstępu QT przeprowadzone u zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej, którzy otrzymywali ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawkach 0,5 mg, 1 mg, 2 mg i 4 mg raz na dobę, wykazały maksymalne wydłużenie czasu trwania odstępu QT o 3,46 milisekundy przy zastosowaniu dawki 1 mg (estymacja punktowa) w porównaniu do placebo. Górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności dla największego średniego efektu wynosiła mniej niż 7,5 milisekundy. Wpływ większych dawek ropinirolu nie został systematycznie oceniony.

Dostępne dane kliniczne ze szczegółowych badań odstępu QT nie wskazują na ryzyko wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu ropinirolu w dawkach do 4 mg na dobę. Ryzyko wydłużenia odstępu QT

nie może być wykluczone, ponieważ szczegółowe badania odstępu QT po zastosowaniu dawek do 24 mg na dobę nie zostały przeprowadzone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność ropinirolu wynosi około 50% (od 36% do 57%). Po podaniu doustnym ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, stężenie ropinirolu w surowicy zwiększa się powoli i osiąga C_{max} w czasie od 6 do 10 godzin (wartość środkowa).

W badaniu w stanie stacjonarnym u 25 pacjentów z chorobą Parkinsona otrzymujących 12 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, wysokotłuszczowy posiłek spowodował zwiększenie ogólnej ekspozycji na ropinirol wyrażonej poprzez średnio 20% zwiększenie AUC oraz średnio 44% zwiększenie C_{max} . T_{max} uległ opóźnieniu o 3 godziny. Jest jednak mało prawdopodobne, aby zmiany te były istotne klinicznie (na przykład zwiększały częstość występowania zdarzeń niepożądanych).

Ogólna ekspozycja na ropinirol jest porównywalna dla ropinirolu przyjmowanego w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w przypadku zastosowania tej samej dawki dobowej.

Dystrybucja

Wiązanie ropinirolu z białkami osocza jest małe (10% - 40%). W wyniku dużej lipofilności ropinirol cechuje się dużą objętością dystrybucji (około 7 l/kg).

Metabolizm

Ropinirol jest metabolizowany głównie za pośrednictwem izoenzymu CYP1A2, a metabolity ropinirolu wydalone są głównie z moczem. W badaniach na zwierzętach główny metabolit ropinirolu wykazuje co najmniej 100 razy słabsze działanie dopaminergiczne niż ropinirol.

Eliminacja

Ropinirol jest usuwany z krążenia dużego ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 6 godzin. Zwiększenie ogólnej ekspozycji (C_{max} oraz AUC) na ropinirol jest proporcjonalne do zwiększania dawki w zakresie terapeutycznym. Nie zaobserwowano zmiany klirensu po podaniu doustnym zarówno po podaniu jednorazowym, jak i wielokrotnym. Obserwowano szeroką, międzyosobniczą zmienność parametrów farmakokinetycznych. Po podaniu w stanie stacjonarnym ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu osobnicza zmienność C_{max} wynosiła od 30% do 55%, natomiast AUC od 40% do 70%.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaobserwowano zmiany farmakokinetyki ropinirolu u pacjentów z chorobą Parkinsona z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z krańcową niewydolnością nerek poddawanych regularnym hemodializom, klirens ropinirolu po podaniu doustnym ulega zmniejszeniu o około 30%. Klirens metabolitów SKF-104557 i SKF-89124 po podaniu doustnym również ulega zmniejszeniu odpowiednio o około 80% i 60%. Z tego względu w tej grupie pacjentów z chorobą Parkinsona zalecana dawka maksymalna ograniczona jest do 18 mg na dobę.

Ciąża

Przewiduje się, że fizjologiczne zmiany w ciąży (w tym zmniejszona aktywność CYP1A2) prowadzą stopniowo do zwiększonej ekspozycji ustrojowej u matki (patrz również punkt 4.6).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ na reprodukcję

W badaniach wpływu na płodność samic szczurów zaobserwowano wpływ na implantację zarodka ze

względu na działanie ropinirolu obniżające poziom prolaktyny. Należy podkreślić, że prolaktyna nie jest niezbędna do implantacji zarodka u ludzi.

Podawanie ciężarnym szczurom ropinirolu w dawkach toksycznych dla matki powodowało zmniejszenie masy ciała płodów podczas stosowania dawki 60 mg/kg masy ciała na dobę (w przybliżeniu dwukrotna najwyższa wartość AUC podczas stosowania maksymalnej dawki zalecanej u ludzi *ang. Maximum Recommended Human Dose (MRHD)*), zwiększenie częstości obumierania płodów podczas stosowania dawki 90 mg/kg masy ciała na dobę (średnie AUC u szczurów to w przybliżeniu trzykrotna najwyższa wartość AUC podczas stosowania MRHD) i wady wrodzone palców podczas stosowania dawki 150 mg/kg masy ciała na dobę (w przybliżeniu pięciokrotna najwyższa wartość AUC podczas stosowania MRHD). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg masy ciała na dobę (w przybliżeniu czterokrotna najwyższa wartość AUC podczas stosowania MRHD) ani wywierania wpływu na organogenezę u królików podczas podania osobno 20 mg/kg (9,5-krotność średniej wartości C_{max} podczas stosowania MRHD). Jednakże ropinirol w dawce 10 mg/kg (4,8-krotność średniej wartości C_{max} podczas stosowania MRHD) podany królikom w skojarzeniu z L-dopą powodował częstsze występowanie i większe nasilenie wad rozwojowych niż w przypadku podawania samej L-dopy.

Toksyczność

Profil toksyczności ropinirolu wynika głównie z jego mechanizmu działania: zmiany zachowania, hipoprolaktynemia, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwolnienie czynności serca, opadanie powiek i ślinienie się. Tylko u szczurów albinosów w badaniach długoterminowych z zastosowaniem największej dawki ropinirolu (50 mg/kg masy ciała na dobę) obserwowano degenerację siatkówki, prawdopodobnie związaną ze zwiększoną ekspozycją na światło.

Genotoksyczność

Nie obserwowano genotoksyczności w standardowych badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Rakotwórczość

W trwających dwa lata badaniach przeprowadzonych na myszach i szczurach, z zastosowaniem ropinirolu w dawkach do 50 mg/kg masy ciała na dobę, nie stwierdzono działania rakotwórczego u myszy. U szczurów jedynymi zmianami związanymi ze stosowaniem ropinirolu były rozrost komórek Leydiga i gruczolak jądra, wywołane przez związaną z działaniem ropinirolu hipoprolaktynemię. Zmiany te uważane są za zjawisko specyficzne gatunkowo i nie stanowią niebezpieczeństwa w związku z klinicznym zastosowaniem ropinirolu.

Farmakologia bezpieczeństwa

Badania *in vitro* dowiodły, że ropinirol hamuje prądy uwarunkowane hERG. Wartość IC_{50} jest 5-krotnie większa od maksymalnego oczekiwanego stężenia w osoczu u pacjentów przyjmujących największą zalecaną dawkę (24 mg na dobę), patrz punkt 5.1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Ammonioowego metakrylanu kopolimer (typ B)
Hypromeloza
Sodu laurylosiarczan (E487)
Kopowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletek 2 mg

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)

Triacetyna
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Otoczka tabletek 4 mg
Tytanu dwutlenek (E171)
Hypromeloza
Makrogol 400
Indygotyna, lak (E132)
Żółcień pomarańczowa, lak (E110)

Otoczka tabletek 8 mg
Tytanu dwutlenek (E171)
Hypromeloza
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Butelka HDPE: okres ważności po pierwszym otwarciu wynosi 60 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Polpix SR jest pakowany w blistry z folii PVC/PCTFE/Aluminium oraz w butelki HDPE z zakrętką z PP z zabezpieczeniem gwarancyjnym oraz środkiem pochłaniającym wilgoć.

Wielkość opakowania:

Blister: 7, 21, 28, 30, 42, 84, 90, 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Butelka: 7, 21, 28, 30, 42, 84, 90, 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20283 - Polpix SR, 2 mg

20284 - Polpix SR, 4 mg

20285 - Polpix SR, 8 mg

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.06.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.07.2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07.05.2026 r.