

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Requip-Modutab 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid.
Requip-Modutab 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid.
Requip-Modutab 8 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab 2 mg ropinirooli.
Iga toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab 4 mg ropinirooli.
Iga toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab 8 mg ropinirooli.
INN. *Ropiniroolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

2 mg:

Abiained: Laktoos

4 mg:

Abiained: Laktoos, Päikeseloojangukollane (E110)

8 mg:

Abiained: Laktoos

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastav tablett.

Roosa kapslikujuline õhukese polümeerikilega kaetud tablett, mille ühel küljel on markeering "GS" ja teisel "3V2".

4 mg: Helepruun kapslikujuline õhukese polümeerikilega kaetud tablett, mille ühel küljel on markeering "GS" ja teisel "WXG".

8 mg: Punane kapslikujuline õhukese polümeerikilega kaetud tablett, mille ühel küljel on markeering "GS" ja teisel "5CC".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Parkinsoni tõve ravi:

- monoterapiana, et edasi lükata levodopa kasutuselevõtmist,
- kombinatsioonis levodopaga terapeutilise efekti kõikumiste (toime lõpu või "on-off" fluktuatsioonide) vähendamiseks ja levodopa ööpäevase annuse vähendamiseks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Mõne teise dopamiini agonisti asendamisel ropinirooliga tuleb teise ravimi kasutamine lõpetada vastavalt tootja juhistele enne ropinirooli manustamise alustamist.

Soovitav on ravimi annuse individuaalne kohandamine parima raviefekti ja taluvuse saavutamiseks.

Kui patsiendil tekib häiriv unisus mistahes annuse juures, tuleb annus allapoole tiitrida. Teiste kõrvaltoimete korral on näidatud, et aeglasem allatiitrimine on kasulik.

Täiskasvanud

Requip-Modutab tablette manustatakse üks kord päevas ligikaudu samal kellaajal. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Requip-Modutab tabletid tuleb neelata tervelt. Neid ei tohi närida, purustada ega poolitada.

Requip-Modutab tablette võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.1).

Ravi alustamine

Annus tuleb tiitrida vastavalt individuaalsele kliinilisele vastusele.

Tiitrimisskeemi juhised esimeseks 4 ravinädalaks on toodud allolevas tabelis:

	nädal			
	1	2	3	4
Annus (mg)/üks kord päevas	2	4	6	8

Raviskeem

Kui piisavat kontrolli haiguse sümptomite üle ei saavutata või ei ole kontroll pärast esialgset tiitrimisperioodi (nagu eespool kirjeldatud) püsiv, võib seejärel vajadusel ööpäevast annust suurendada kuni 4 mg kaupa iga 1...2 nädala järel. Annust võib kohandada ravivastuse järgi. Annust võib suurendada kuni maksimaalselt 24 mg-ni üks kord päevas.

24 mg ületavate ööpäevaste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud.

Kui Requip-Modutab tablette manustatakse kombinatsioonis levodopaga, on võimalik järk-järgult vähendada levodopa annust, sõltuvalt kliinilisest ravivastusest. Kliinilistes uuringutes vähendati patsientidel, kes said samaaegselt Requip-Modutab tablette, levodopa annust järk-järgult ligikaudu 30%. Raske Parkinsoni tõvega patsientidel, kes saavad ropinirooli koos levodopaga, võib ropinirooli annuse tiitrimise alguses esineda düskineesiat. Kliinilistes uuringutes on leitud, et levodopa annuse vähendamine võib düskineesia tekkeohtu vähendada (vt lõik 4.8).

Sarnaselt teiste dopamiini agonistidega tuleb ka ropiniroolravi lõpetamisel vähendada ravimi ööpäevast annust järk-järgult ühe nädala jooksul.

Kui ravi katkestatakse üheks või rohkemaks päevaks, peab ravi uuesti alustama annuse tiitrimisega (vt eespool).

Requip tablettide asendamine Requip-Modutab tablettidega

Patiendid võib üleöö viia Requip tablettidelt Requip-Modutab tablettidele. Requip-Modutab tablettide arv peab põhinema patsiendi poolt võetud Requip tablettide päevasel koguanusel.

Allolev tabel annab Requip-Modutab tablettide soovituslikud annused Requip tablettidelt üleviidavatele patsientidele:

Requip tablettide ööpäevane koguanus (mg)	Requip-Modutab tablettide ööpäevane koguanus (mg)
0,75...2,25	2
3...4,5	4
6	6
7,5...9	8
12	12
15...18	16
21	20

Pärast üleminekut Requip-Modutab tablettidele võib annust kohandada vastavalt ravivastusele (vt „Ravi alustamine” ja „Raviskeem” eespool).

Eakad patsiendid

Kuigi üle 65-aastastel on ropinirooli kliirens aeglustunud, võib eakatel patsientidel annust suurendada tavalisel moel.

Lapsed ja noorukid

Ropinirooli ohutust ja efektiivsust ei ole alla 18-aastastel patsientidel uuritud, seetõttu ei soovitata Requip-Modutab'i selles patsientide grupis kasutada.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min), ei ole täheldatud ropinirooli kliirensi muutusi ning seetõttu ei ole neil patsientidel vaja ravimi annust vähendada.

Uuringu põhjal, mis käsitles ropinirooli kasutamist lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientidele (hemodialüüsiga patsientidel), leiti, et Requip-Modutab'i annust peaks kohaldatama järgmiselt: Soovitav algannus on 2 mg üks kord ööpäevas. Järgnev annuse suurendamine peaks toimuma vastavalt taluvusele ja efektiivsusele. Soovitav maksimaalne annus on 18 mg ööpäevas patsientidele, kellele tehakse regulaarselt dialüüsi. Täiendav annustamine pärast dialüüsi ei ole vajalik.

Maksakahjustus

Patsientidel, kellel on maksapuudulikkus, ei ole ropinirooli kasutamist uuritud. Nendel patsientidel ei soovitata ropinirooli kasutada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ropinirooli farmakoloogilise toime tõttu tuleb tõsise kardiovaskulaarse haigusega patsiente ravida ettevaatusega.

Patsiente, kellel on anamneesis psühhiaatrilised või psühhootilised häired, tohib dopamiini agonistidega ravida ainult juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimalikud riskid.

Patsientidel, kes saavad dopamiini agoniste (sh ropinirooli) peamiselt Parkinsoni tõve raviks, on kirjeldatud impulsi kontrolli häireid, sealhulgas kompulsivset käitumist (sh patoloogilist hasartmängurlust, hüperseksuaalsust, kompulsivset ostlemist ja liigsöömist) (vt lõik 4.8 - Turuletulekujärgsed andmed).

Need olid üldjuhul pöörduvad pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Mõningatel ropinirooli-juhtudel esinesid teised riskifaktorid, näiteks varem esinenud kompulsivne käitumine või kaasuv dopamiinergiline ravi.

Requip-Modutab tabletid on valmistatud toimeainet vabastama 24 tunni jooksul. Kui patsiendil on kiire soolemotorika, võib sellega kaasuda ravimi ebaadekvaatne vabanemine ja ravimi jäägid erituvad roojaga.

Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

Ainult 4 mg tabletid: Requip-Modutab 4 mg tabletid sisaldavad aso-värvainet päikeseloojangukollast (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Neuroleptikumid ja teised tsentraalse toimega dopamiini antagonistid (nt sulpiriid või metoklopramiid) võivad vähendada ropinirooli toimet ja seetõttu tuleb nende ravimite samaaegsest kasutamisest hoiduda.

Ropinirooli ja levodopa või domperidooni vahel ei ole farmakokineetilisi koostoimeid, mille tõttu oleks vajalik ravimite annuste korrigeerimine. Ropinirooli ja teiste Parkinsoni tõve ravimite vahelisi koostoimeid ei ole täheldatud.

Uuringus Parkinsoni tõve haigetega, kes kasutavad sama ajal ka digoksiini koostoimeid, mis nõuaks annuse kohaldamist, ei täheldatud.

Ropinirool metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP1A2 vahendusel. Farmakokineetiline uuring (ropinirooli toimeainet kiiresti vabastavate tablettidega annuses 2 mg kolm korda päevas) Parkinsoni tõve haigetel näitas, et tsiprofloksatsiini toimel suurenesid ropinirooli C_{max} ja AUC vastavalt 60% ja 84% koos kõrvaltoimete riski suurenemisega. Järelikult on ropinirooli kasutataval patsientidel vajalik annuse korrigeerimine, kui alustatakse või lõpetatakse ravi CYP1A2 aktiivsust inhibeerivate ravimitega (nt tsiprofloksatsiin, enoksatsiin või fluvoksamiin).

Farmakokineetilises koostoimeuuringus Parkinsoni tõvega patsientidel, kes kasutasid ropinirooli ja teofüllini (CYP1A2 substraat), ei ilmnenud muutusi kummagi ravimi farmakokineetikas. Seega pärast teiste CYP1A2 substraatidega koosmanustamist muutusi ropinirooli farmakokineetikas oodata ei ole.

Patsientidel, kes kasutavad suures annuses östrogeeni, on täheldatud ropinirooli plasmakontsentratsiooni suurenemist. Patsientidel, kes juba saavad hormoonasendusravi (HRT), alustatakse ravi ropinirooliga tavalise skeemi alusel. Juhul, kui hormoonasendusravi lõpetatakse või alustatakse ropiniroolravi ajal, võib olla vajalik ropinirooli annuse korrigeerimine.

Puudub teave ropinirooli ja alkoholi vahelise võimaliku koostoime kohta. Sarnaselt teiste tsentraalselt toimivate ravimitega tuleb patsiente hoiatada ropinirooli ja alkoholi kookasutamise eest.

Suitsetamine indutseerib teadaolevalt CYP1A2 metabolismi, seetõttu võib vajalikuks osutuda annuse korrigeerimine, kui ropiniroolravi ajal loobutakse suitsetamisest või alustatakse suitsetamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus.

Ropinirooli ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu emale, kaalub üles võimaliku ohu lootele (vt lõik 5.3).

Imetamine.

Ropiniroolravi on vastunäidustatud imetamise ajal, kuna ravim võib vähendada rinnapiima eritust..

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele andmed puuduvad. Kuid patsiente tuleb hoiatada võimaliku unisuse ja pearingluse (sh vertiigo) eest ravi alguses. Patsiente peab informeerima väga harva esinevast äkilise unumise episoodidest, millele ei eelne mingeid eelnähte või päevasel ajal esinevast unisusest (vt lõik 4.8), mida on peamiselt täheldatud just Parkinsoni tõve haigetel ja et peavad hoiduma autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest, kuna see võib seada neid ja teisi tõsisesse ohu.

Kui patsiendil tekib päevasel ajal märkimisäärne unisus või äkilised uinumise episoodid keset tähelepanu nõudvat tegevust, peab patsiendile ütlema, et ta ei tohi autot juhtida ja et ta peab hoiduma muudest potentsiaalselt ohtlikest tegevustest.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), sealhulgas üksikjuhud.

Alljärgnevatel tabelitel on loetletud kõrvaltoimed, mida kirjeldati kliinilistes uuringutes suurema esinemissagedusega ropinirooli kui platseebo puhul või suurema või võrreldava esinemissagedusega kui võrdlusravimi puhul.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

	<u>Kasutamine monoteeraapia uuringutes</u>	<u>Kasutamine täiendava ravi uuringutes:</u>
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		
Sage	Hallutsinatsioonid	Hallutsinatsioonid, segasus ¹
<i>Närvisüsteemi häired</i>		
Väga sage	Somnolentsus, süngoop ¹	Düskineesia ³
Sage	Pearinglus (sh vertiigo)	Somnolentsus ² , pearinglus (sh vertiigo)
<i>Vaskulaarsed häired</i>		
Sage		Posturaalne hüpotensioon ² , hüpotensioon ²
Aeg-ajalt	Posturaalne hüpotensioon ² , hüpotensioon ²	
<i>Seedetrakti häired</i>		
Väga sage	Iiveldus	
Sage	Kõhuvalu ¹ , oksendamine ¹ , düspepsia ¹ , kõhukinnisus ²	Iiveldus, kõhukinnisus ²
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		
Sage	Perifeersed tursed (sh jalgade tursed)	Perifeersed tursed ²

¹ kliiniliste uuringute andmed toimeainet kiiresti vabastavate tablettidega

² kliiniliste uuringute andmed toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega

³ raskekujulise Parkinsoni tõvega haigetel võib esineda ropinirooli esialgse tiitrimise ajal düskineesiaid. Kliinilised uuringud on näidanud, et L-dopa annuse vähendamine võib düskineesiat leevendada (vt lõik 4.2).

Turuletulekujärgsed andmed

<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Väga harv	Ülitundlikkusreaktsioonid (sh urtikaaria, angioödeem, lööve, pruuritus).

<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Aeg-ajalt	Psühhootilised reaktsioonid (v.a hallutsinatsioonid) sh meelepetted, paranoia, delirium. Impulsi kontrolli häired, suurenenud libido, sh hüperseksuaalsus, patoloogiline hasartmängurlus, kompulsivne ostlemine, liigsöömine (vt lõik 4.4). Agressiivsus*
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Väga harv	Liigne unisus, äkilised uinumise episoodid†
* Agressiivsust on seostatud nii psühhootiliste reaktsioonide kui kompulsivsete sümptomitega. † Sarnaselt ravile teistele dopamiini agonistidega, on turuletulekujärgses kogemuses täheldatud peamiselt just Parkinsoni tõve haigete ülemääras unisust ja äkilisi uinumise episoode. Patsientidel esines äkilisi uinumise episoode, kus nad ei suutnud tungivale uinumissoovile vastu panna ja ärgates ei pruukinud nad mäletada, et oleks üldse enne uinumist väsinud olnud. Nendest juhtudest, mille andmed olid saadaval, lahenesid kõik pärast annuse vähendamist või ravimi ärajätmist. Enamusel juhtudest said patsiendid kaasuvat ravi tugevatoimeliste sedatiivsete ravimitega.	
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Sage	Hüpotensioon, posturaalne hüpotensioon**
** Sarnaselt teistele dopamiini agonistidele on ropiniroolravi ajal täheldatud hüpotensiooni, sh posturaalset hüpotensiooni.	

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Ropinirooli üleannustamisest tulenevad sümptomid on seotud ravimi dopamiinergilise aktiivsusega.

Ravi

Neid sümptomeid võib leevendada dopamiini antagonistidega, nt neuroleptikumid või metoklopramiid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Dopamiini agonist, ATC-kood: N04BC04.

Ropinirool on tugevatoimeline mitte-ergoliinse struktuuriga dopamiini D₂/D₃ agonist.

Parkinsoni tõbe iseloomustab märkimiväärne dopamiinivaegus nigrostriataalsüsteemis. Ropinirool leevendab seda vaegust, stimuleerides striaalseid dopamiinireseptoreid.

Farmakodünaamilised toimed

Ropinirool toimib ka hüpotaalamusse ja hüpofüüsi, inhibeerides prolaktiini sekretsiooni.

Kliiniline efektiivsus

36-nädalane topeltpime, kolmeefaasiline ristuva ülesehitusega uuring, kus osales 161 varases staadiumis Parkinsoni tõvega patsienti, näitas, et monoterapia ropinirooli toimeainet prolongeeritult

vabastavate tablettidega on samaväärne ropinirooli toimeainet kiiresti vabastavate tablettidega esmase tulemusnäitaja osas, milleks oli UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, ühtlustatud Parkinsoni tõve hindamisskaala) motoorse skoori algväärtuse muutuse ravierinevus (defineeriti UPDRS motoorse skoori 3-punkti samaväärsuse piir). Kohandatud keskmine erinevus ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja ropinirooli toimeainet kiiresti vabastavate tablettide vahel uuringu lõppedes oli -0,7 punkti (95% CI: [-1,51, 0,10], $p=0,0842$).

Pärast üleöö-üleminekut tablettide alternatiivse ravimvormi sarnase annuse kasutamisele ei täheldatud kõrvaltoimete sagenemist ning vähem kui 3% patsientidest vajasis annuse kohandamist (annuse suurendamist ühe annusetaseme võrra, ühelgi patsiendil annust ei vähendatud).

24-nädalases topeltpimedas, platseebokontrollitud paralleelgruppidega uuringus kasutati ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette Parkinsoni tõve haigetel, kellel ei olnud levodopaga saavutatud optimaalset kontrolli (SK&F-101468\169). See uuring näitas ravimi kliiniliselt ja statistiliselt olulist paremust platseeboga võrreldes esmase tulemusnäitaja osas, milleks oli ärkveloleku aja „off” algväärtuse muutus (kohandatud keskmine ravierinevus -1,7 tundi (95% CI: [-2,34, 1,09]), $p<0,0001$).

Võimalus, et Requip-Modutab patsiendid on CGI globaalse paranemise skaalal responderid oli 4 korda suurem platseebo patsientide võimalusest (PR 42%: IR 14%) (riskide suhe 4,4 (95% CI: [2,63, 7,20], $p<0,001$).

Võimalus, et Requip-Modutab patsiendid on liittulemusnäitaja responderid 20% langusega algväärtusest nii L-dopa annuses kui „off” ajas oli 4 korda suurem kui platseebo patsientidel (PR 54%: IR 20%) (riskide suhe 4,3 (95% CI: [2,73, 6,78]), $p<0,001$), samas tõenäosus, et Requip-Modutab patsiendid vajasisid L-dopa annuse taastamist pärast eelnevat annuse vähendamist oli 5 korda väiksem kui platseebo patsiendil (riskide suhe 0,2 (95% CI: [0,09, 0,34]), $p<0,001$).

Seda toetasid teised efektiivsuse parameetrid: kogu ärkveloleku aja „on” algväärtuse muutus (+1,7 tundi (95% CI: [1,06, 2,33]), $p<0,0001$) ja ilma häirivate düskineesiateta kogu ärkveloleku aja „on” algväärtuse muutus (+1,5 tundi (95% CI: [0,85, 2,13]), $p<0,0001$).

Tähtis on, et häirivate düskineesiatega ärkveloleku aja „on” algväärtus patsiendi päevikutest saadud andmete või UPDRS skoori põhjal ei suurenenud.

24. nädalal oli uuritava ravimi keskmine annus samaväärne Requip-Modutab annusega 18,8 mg/päevas ja platseebo annusega 20 mg/päevas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast Requip-Modutab'i suukaudset manustamist suureneb ravimi plasmakontsentratsioon aeglaselt, keskmine aeg C_{max} saavutamiseni on 6 tundi. Püsikontsentratsiooni (Steady – state) uuringus Parkinsoni tõvega patsientidel, kes said 12 mg Requip-Modutab'i üks kord päevas, leiti, et kõrge rasvasisaldusega toit tõstis ropinirooli süsteemset imendumist, mida näitavad umbes 20% AUC tõus ja C_{max} tõus keskmiselt 44%. T_{max} hilines 3 tundi. Samas, Requip-Modutab'iga läbi viidud ohutust- ja efektiivs uuringues juhendati patsiente võtma uuringu ravimit sõltumata söögiaegadest.

Jaotumine

Ravimi seonduvus plasmavalkudega on madal (10...40%). Tingituna ravimi lipofiilsusest on ropiniroolil suur jaotusruumala (ligikaudu 7 l/kg).

Biotransformatsioon

Ropinirooli metabolism toimub põhiliselt CYP1A2 vahendusel ja metaboliidid erituvad põhiliselt uriiniga. Dopaminergilise funktsiooni loomkatsetes ilmnes, et ropinirooli põhimetaboliit on toimeainest vähemalt 100 korda nõrgema toimega.

Eliminatsioon

Ropinirooli eliminatsiooni poolväärtusaeg süsteemsest vereringest on keskmiselt 6 tundi. Terapeutilise annusevahemiku piirides suureneb ropinirooli süsteemne ekspositsioon (C_{max} ja AUC) ligikaudu proportsionaalselt annusega. Pärast ravimi ühekordset ja korduvat suukaudset manustamist ropinirooli oraalne kliirens ei muutunud.

Eakad patsiendid

Ropinirooli kliirens väheneb eakatel patsientidel (65-aastased ja vanemad) umbes 15% võrreldes nooremate patsientidega. Annuse kohaldamine ei ole eakate patsientide puhul vajalik.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega Parkinsoni tõvega patsientidel ei ole täheldatud muutusi ropinirooli farmakokineetikas.

Patsientidel, kellel on raske neerupuudulikkus ja kellele tehakse regulaarselt dialüüsi, on ropinirooli kliirens 30% vähenenud. Maksimaalne soovitatav annus Parkinsoni tõve puhul on 18 mg ööpäevas (vt. lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus, mutagenees

Rottide ja hiirtega viidi läbi 2 aastat kestnud uuringud, kus ravimit kasutati annustes kuni 50 mg/kg. Kartsinogeenset toimet hiirte puhul ei ilmnenud. Rottidel olid ainsateks ropiniroolist tingitud kahjustusteks munandi Leydigi rakkude hüperplaasia ja munandi adenoom, mida võib seostada ravimi hüpoprolaktineemilise toimega. Nimetatud kahjustused hinnati liigispetsiifilisteks ning need ei kujuta endast ohtu ropinirooli kliinilisel kasutamisel.

Genotoksilisust ei ole täheldatud tavalistes *in vitro* ja *in vivo* uuringutes.

Reproduktsiooni toksilisus:

Rottidel läbiviidud fertiilsusuuringutes mõjutas ropinirool prolaktiini kontsentratsiooni alandava toime tõttu implantatsiooni. Inimestel vastutab implantatsiooni eest kooriongonadotropiin mitte prolaktiin. Uuringutes ei täheldatud toimet meesisendite fertiilsusele.

Ropinirooli toksiliste annuste manustamisel tiinetele rottidele täheldati annuse 60 mg/kg korral loote kaalu langust, annuse 90 mg/kg korral suurenenud loote letaalsust ja annuse 150 mg/kg korral sõrmede väärarenguid. Annuse 120/mg kg manustamisel ei avaldanud ravim rottidele ega küülikutele teratogeenset toimet, samuti puudus toime küülikute arengule.

Ropinirooni toimet inimese rasedusele ei ole uuritud.

Laboriloomade toksikoloogia ja/või farmakoloogia:

Ropinirool ei põhjusta laboriloomadel tõsiseid või pöördumatuid toksilisi toimeid annustes 15 mg/kg (ahvid), 20 mg/kg (hiired) või 50 mg/kg (torid). Ravimi farmakoloogiline profiil määrab põhimõtteliselt tema toksikoloogilise profiili (käitumise muutused, hüpoprolaktineemia, vererõhu ja pulsisageduse langus, ptoos ja salivatsioon).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tablettide sisu:

Hüpromelloos 2208
Hüdrogeenitud kastoorõli
Naatriumkarmelloos
Povidoon K 29-32

Maltodekstriin
Magneesiumsteraat
Laktoosmonohüdraat
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Mannitool (E421)
Kollane raudoksiid (E172)
Glütserooldibehenaat.

Tableti kate:

2 mg:

Hüpromelloos 2910
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 400
Punane raudoksiid (E172)

4 mg:

Hüpromelloos 2910
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 400
Päikeseloojangukollane (E110)
Indigokarmiin (E132).

8 mg:

Hüpromelloos 2910
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Must raudoksiid (E172)
Makrogool 400
Punane raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 mg: 2 aastat
4 mg ja 8 mg: 3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitsult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2 mg, 4 mg ja 8 mg:

PVC/PCTFE/alumiiniumblister või PVC/PCTFE/PVC/alumiiniumblister.

2 mg: Stardipakendis 42 ja pakendis 28 või 84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

Pakendis 28 või 84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

8 mg: Pakendis 28 või 84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SmithKline Beecham Ltd
980 Great West End Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Requip-Modutab 2 mg: 532306
Requip-Modutab 4 mg: 532106
Requip-Modutab 8 mg: 532006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

15.12.2006/13.12.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2014