KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PEXA® 1 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir tablet, 0,7 mg pramipeksole eşdeğer, 1 mg pramipeksol dihidroklorür monohidrat içerir.

DİKKAT:
Literatürde yayınlanan pramipeksol dozları, tuz formunu ifade etmektedir. Bu nedenle, dozlar hem pramipeksol tuz formunda, hem de baz formunda (parantez içinde) sunulmuştur.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddelerin tam bir listesi için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Tabletler beyaz, yassı, yuvarlak ve iki tarafı da çentiklidir.

Tabletler birbirine eşit iki yarıya bölünebilir niteliktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PEXA® erişkinlerde idiyopatik Parkinson hastalığındaki bulgu ve belirtilerin tedavisinde endikedir. Tek başına (birlikte levodopa olmaksızın) kullanılabilir ya da hastalığın seyri içinde, geç evrelere doğru, levodopanın etkisi azalarak geçmeye başladığında veya değişken hale geldiği için terapötik etkide dalgalanmalar ortaya çıktığında (doz sonu ya da gelgit (on/off) dalgalanmalar), levodopa ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir.

PEXA® erişkinlerde orta ila şiddetli derecede idiyopatik huzursuz bacak sendromunun (HBS) semptomatik tedavisinde, 0,75 mg'a (tuz) kadar dozlarda (0,54 mg baz) kullanılmak üzere endikedir (bkz. Bölüm 4.2).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

<u>Parkinson hastalığı</u>

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:
Günlük doz, üç eşit parçaya bölünmüş olarak günde 3 kez uygulanır.

Başlangıç tedavisi:
Doz, günde 0,375 mg (tuz) başlangıç dozundan (0,264 mg baz) itibaren her 5-7 günde bir basamaklı olarak artırılmalıdır. Hastalarda tolere edilemeyecek istenmeyen etkiler oluşmadığı sürece doz, maksimum terapötik etki alınıncaya değin titre edilmelidir.

PEXA® Doz Artırma Şeması				
Hafta	Doz (mg, baz)	Toplam günlük doz (mg, baz)	Doz (mg, tuz)	Toplam günlük doz (mg, tuz)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,5

PEXA® 1 mg Tablet çentikli olup, iki eşit parçaya bölünebilir niteliktedir. Böylece yukarıdaki şemada yer alan 0,5 mg'lık doz, 1 mg'lık bir tablet ortadan ikiye bölünerek alınabilir.

Eğer dozun daha da yükseltilmesi gerekli olursa, günlük doz, haftalık aralıklar ile 0,75 mg tuz (0,54 mg baz) artırılmalıdır. Maksimum günlük doz 4,5 mg tuz (3,3 mg baz)'dır. Ancak günlük 1,5 mg'ın (1,1 mg baz) üzerindeki dozlarda somnolans insidansının arttığına dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

İdame tedavisi:
Günlük bireysel pramipeksol dozları, 0,375 mg tuz (0,264 mg baz) ile maksimum 4,5 mg tuz (3,3 mg baz) aralığında olmalıdır. Yürütülen temel klinik araştırmalardaki doz artırımı sırasında, etkililik, günde 1,5 mg tuz dozuna başlandığında gözlenmiştir (1,1 mg baz). Daha ileri doz ayarlamaları, klinik yanıt ve ortaya çıkan advers reaksiyonlar dikkate alınarak yapılmalıdır. Klinik araştırmalarda hastaların yaklaşık %5'i, 1,5 mg tuzun altındaki dozlar ile tedavi edilmiştir (1,1 mg baz). Parkinson hastalığının ileri dönemlerinde, levodopa tedavisinin azaltılması amaçlanan hastalar için, günde 1,5 mg tuz (1,1 mg baz) üzerindeki pramipeksol dozları yarar sağlayabilir. PEXA® ile gerek doz artırımı gerekse idame tedavisi sırasında, hasta bireyin reaksiyonları doğrultusunda, levodopa dozunun azaltılması önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Tedavinin sonlandırılması:
Dopaminerjik tedavinin aniden kesilmesi, nöroleptik malign sendrom veya dopamin agonisti kesilme sendromu gelişimine yol açabilir.

Pramipeksol, günlük doz 0,75 mg tuza (0,54 mg baz) düşünceye kadar, günde 0,75 mg tuz (0,54 mg baz), daha sonrasında ise günde 0,375 mg tuz (0,264 mg baz) azaltılarak, basamak tarzında sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Kademeli olarak sonlandırma esnasında, dopamin agonisti kesilme sendromu hala gelişebilir ve doz azaltma işlemine yeniden başlamadan önce, dozda geçici bir artış gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.4)

Uygulama şekli:
Tabletler ağız yolundan alınmalı ve su ile yutulmalıdır. Tabletler yiyeceklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Pramipeksolün eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına bağımlıdır. Tedavi başlatılırken aşağıdaki doz şeması önerilir:

Kreatinin klerensi 50 mL/dk'nın üzerinde olan hastalarda, günlük dozun ya da doz uygulama sıklığının azaltılması gerekli değildir.

Kreatinin klerensi 20-50 mL/dk arasında olan hastalarda başlangıçtaki günlük PEXA® tablet dozu, iki bölünmüş doz şeklinde uygulanmalı ve günde iki kez 0,125 mg tuz (0,088 mg baz) ile başlanmalıdır (0,25 mg/gün tuz / 0,176 mg/gün baz). Günlük maksimum 2,25 mg pramipeksol tuz (1,57 mg baz) dozu aşılmamalıdır.

Kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın altındaki hastalarda günlük PEXA® dozu, günde tek doz şeklinde uygulanmalı ve günde 0,125 mg tuz (0,088 mg baz) ile başlanmalıdır. Günlük maksimum 1,5 mg pramipeksol tuz (1,1 mg baz) dozu aşılmamalıdır.

İdame tedavisi esnasında böbrek fonksiyonları azalır ise, günlük PEXA® dozu, kreatinin klerensindeki azalma ile aynı oranda azaltılır. Yani, eğer kreatinin klerensi %30 azalır ise, günlük PEXA® dozu da %30 oranında azaltılmalıdır. Eğer kreatinin klerensi 20-50 mL/dk arasında ise günlük doz, iki bölünmüş doz halinde ve eğer kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın altında ise, günde tek doz olarak verilir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltımı muhtemelen gerekli olmayacaktır; çünkü emilen etkin maddenin yaklaşık % 90'ı böbrekler yoluyla atılmaktadır. Ancak, karaciğer yetmezliğinin PEXA® farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkisi incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pramipeksolün 18 yaşından küçük çocuklardaki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Pramipeksolün Parkinson hastalığında pediyatrik popülasyona ilişkin bir kullanım alanı bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Pramipeksolün eliminasyon yarı ömrü, yaşlılarda daha uzundur (bkz. Bölüm 5.2).

Huzursuz bacak sendromu

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:
Önerilen PEXA® başlangıç dozu, günde bir kez, gece yatmadan 2-3 saat önce alınan 0,125 mg tuzdur (0,088 mg baz). Daha fazla semptomatik iyileşmeye ihtiyaç duyulan hastalarda, doz her 4-7 günde bir artırılarak, günde maksimum 0,75 mg tuza (0,54 mg baz) kadar çıkılabilir (aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde). Etkili en düşük doz kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Huzursuz bacak artma sendromu).

PEXA® Doz Şeması		
Titrasyon aşaması	Günde bir kez, akşam dozu (mg, baz)	Günde bir kez, akşam dozu (mg, tuz)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,5
4*	0,54	0,75

* Gerek duyulursa

Üç aylık tedaviden sonra hastanın yanıtı değerlendirilmeli ve tedaviye devamın gerekli olup

olmadığı yeniden irdelenmelidir. Eğer tedaviye birkaç günden daha uzun süreyle ara verildiyse, tedavi yeniden başlatılırken, yukarıda verilen doz titrasyonu uygulanmalıdır.

Tedavinin sonlandırılması:
Huzursuz Bacak Sendromu tedavisinde günlük doz 0,75 mg tuzu (0,54 mg baz) geçmeyeceği için, PEXA®, basamak tarzında doz azaltımı yapılmaksızın sonlandırılabilir. Yirmi altı haftalık plasebo kontrollü bir klinik araştırmada, pramipeksol aniden kesildikten sonra, hastaların %10'unda (135 hastadan 14'ü) Huzursuz Bacak Sendromu semptomlarının yeniden belirdiği (rebound; başlangıç dönemine kıyasla semptom şiddetinin ağırlaşması) gözlenmiştir. Bu etkinin tüm doz düzeyleri arasında benzer olduğu bulunmuştur.

Uygulama şekli:

Tabletler ağız yolundan alınmalı ve su ile yutulmalıdır. Tabletler yiyeceklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Pramipeksolün eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına bağımlıdır. Kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın üzerinde olan hastalarda günlük dozun azaltılması gerekli değildir.

Hemodiyaliz hastalarında ya da şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda Pramipeksol kullanımı üzerinde çalışma yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:
Emilen etkin maddenin yaklaşık %90'ı böbrekler yoluyla atıldığı için, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltımı gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:
Güvenlilik ve etkililik hakkında veri bulunmadığı için, çocuklarda ve 18 yaşından küçük ergenlerde PEXA® kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Pramipeksolün eliminasyon yarı ömrü, yaşlılarda daha uzundur (bkz. Bölüm 5.2).

Tourette hastalığı

Pediyatrik popülasyon:
Bu popülasyonda güvenlilik ve etkililik belirlenmemiş olduğu için, çocuklarda ve 18 yaşından küçük ergenlerde PEXA® kullanımı önerilmemektedir. Bu hastalıktaki negatif yarar-risk dengesi nedeniyle, PEXA®, Tourette hastalığı olan çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da ürünün Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği olan bir Parkinson hastasına PEXA® reçete edilirken, Bölüm 4.2'de

açıklanan doğrultuda bir doz azaltımı önerilir.

Halüsinasyonlar
Halüsinasyonların dopamin agonistleri ve levodopa tedavilerinin bir yan etkisi olduğu bilinmektedir. Hastalar, halüsinasyonların (çoğunlukla görsel) oluşabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Diskinezi
İlerlemiş Parkinson hastalığında levodopa ile kombinasyon tedavisinde, PEXA®'nın başlangıç titrasyonu sırasında diskinezi ortaya çıkabilir. Eğer diskinezi ortaya çıkarsa, levodopa dozu azaltılmalıdır.

Distoni
Pramipeksolün başlatılması veya doz artışı sonrasında, Parkinson hastalığı olan hastalarda antekollis, kamptokormi ve plörototonus da (Pisa Sendromu) dahil olmak üzere nadiren aksiyel distoni bildirilmiştir. Distoni, Parkinson hastalığının bir semptomu olabilse de, bu hastalardaki semptomlar pramipeksolün azaltılması veya geri çekilmesinden sonra düzelmiştir. Eğer distoni ortaya çıkarsa, dopaminerjik ilaç tedavisi gözden geçirilmeli ve pramipeksol dozunda bir ayarlama yapılması düşünülmelidir.

Aniden uyuyakalma ve somnolans
Pramipeksol, özellikle Parkinson hastalarında, somnolans ve aniden uyuyakalma episodlarıyla ilişkilendirilmiştir. Günlük aktiviteler esnasında aniden uyuyakalma yaygın olmayan sıklıkta bildirilmiştir; bu durum, bazı olgularda farkında olmaksızın ya da uyarıcı belirtiler bulunmaksızın ortaya çıkabilir. Hastalar bu konu hakkında bilgilendirilmeli ve PEXA® tedavisi sırasında araba kullanırken ya da makine çalıştırırken dikkatli olmaları söylenmelidir. Somnolans ve/veya aniden uyuyakalma episodu geçiren hastalar araba kullanma ya da makine çalıştırma gibi işlerden uzak durmalıdır. Bundan başka, dozun azaltılması ya da tedavinin sonlandırılması gündeme getirilebilir. Olası aditif etkiler nedeniyle, hastalar pramipeksol ile birlikte başka sedatif ilaçlar ya da alkol alıyor ise, dikkatli olmaları yönünde uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5, 4.7 ve 4.8).

İmpuls kontrol bozuklukları
Hastalar impuls kontrol bozuklukları gelişimi açısından düzenli bir şekilde izlenmelidir. Hastalar ve hastaların bakım ve tedavisiyle ilgilenen kişiler, PEXA® dahil dopamin agonistleriyle tedavi edilen hastalarda, patolojik kumar oynama, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama ya da alışveriş, tıkanırcasına yeme ve kompulsif yeme gibi impuls kontrol bozukluklarının davranışsal semptomlarının görülebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu gibi semptomların gelişmesi durumunda dozun azaltılması ya da basamaklı şekilde azaltılarak sonlandırılması düşünülmelidir.

Mani ve deliryum
Hastalar, mani ve deliryum gelişme riski açısından düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve hastanın bakımı ile ilgilenen kişiler, pramipeksol ile tedavi edilen hastalarda mani ve deliryum ortaya çıkabileceği hakkında mutlaka uyarılmalıdır. Bu gibi semptomlar gelişirse, doz azaltılması/dozun basamaklı şekilde azaltılması ile ilacın kesilmesi düşünülmelidir.

Psikotik bozuklukları olan hastalar
Psikotik bozuklukları olan hastalar dopamin agonistleriyle yalnızca, potansiyel yararların risklere karşı ağır bastığı durumlarda tedavi edilmelidir. Antipsikotik ilaçların pramipeksol ile birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Oftalmolojik izleme
Düzenli aralıklarla ya da görme anormalliklerinin ortaya çıkması durumunda oftalmolojik izleme yapılması önerilmektedir.

Ağır kardiyovasküler hastalık
Ağır kardiyovasküler hastalık durumunda dikkatli olunmalıdır. Dopaminerjik tedavi ile genel olarak ilişkili postural hipotansiyon riski nedeniyle, özellikle tedavi başlangıcında kan basıncının izlenmesi önerilir.

Nöroleptik malign sendrom
Dopaminerjik tedavinin aniden kesilmesiyle, nöroleptik malign sendromu düşündüren semptomlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Dopamin agonisti kesilme sendromu
Pramipeksol dahil dopamin agonistleri ile dopamin agonisti kesilme sendromu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Parkinson hastalarında tedavinin sonlandırılması için pramipeksol kademeli şekilde azaltılarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Sınırlı sayıda veriler, impuls kontrol bozuklukları olan hastalarda ve yüksek günlük doz ve/veya yüksek kümülatif dozlarda dopamin agonistleri alan hastalarda, dopamin agonisti kesilme sendromu gelişme riskinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Kesilme semptomları, apati, anksiyete, depresyon, bitkinlik, terleme ve ağrıyı içerebilir ve levodopaya yanıt vermez. Pramipeksolü kademeli olarak azaltarak sonlandırmadan önce, hastalar kesilme semptomlarına dair bilgilendirilmelidir. Dozun kademeli olarak azaltılması ve kesilmesi esnasında hastalar yakından izlenmelidir. Şiddetli ve/veya inatçı kesilme semptomları söz konusu olursa, pramipeksolün geçici olarak en düşük etkili dozda uygulanması değerlendirilebilir.

Huzursuz bacak sendromunda artma
Huzursuz bacak sendromunda pramipeksol tedavisi, hastalığın artmasıyla sonuçlanabilir. Hastalığın artması ifadesiyle, semptomların akşamları daha erken bir zamanda başlaması (ve hatta öğleden sonra), semptomlarda artış ve semptomların diğer ekstremiteleri de tutacak şekilde yayılması belirtilmektedir. Hastalıkta artış riski, daha yüksek dozla artabilir. Tedaviden önce hastalar, hastalıkta artış oluşabileceği konusunda bilgilendirilmeli ve hastalıkta artış belirtileri yaşamaları halinde doktorlarıyla iletişime geçmeleri tavsiye edilmelidir. Hastalıkta artıştan şüpheleniliyorsa, pramipeksolün etkili en düşük doza doz ayarlanması veya pramipeksolün kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Plazma proteinlerine bağlanma
Pramipeksol plazma proteinlerine çok düşük bir düzeyde (< % 20) bağlanır ve insanlarda düşük boyutlarda bir biyotransformasyon görülür. Bu nedenle plazma proteinlerine bağlanmayı etkileyen ya da biyotransformasyon yoluyla eliminasyon üzerinde etkili olan diğer ilaçlar ile etkileşim olasılığı yok gibidir. Antikolinerjik ilaçlar esas olarak biyotransformasyon yoluyla elimine edildiğinden, etkileşim potansiyeli kısıtlıdır; ancak antikolinerjiklerle etkileşim incelenmemiştir. Selejilin ve levodopa ile farmakokinetik etkileşim bulunmamaktadır.

Aktif renal eliminasyon yolağı inhibitörleri/yarışmacıları
Simetidin, muhtemelen böbrek tübüllerindeki katyonik sekretuvar transport sistemini inhibe ederek, pramipeksolün renal klerensini yaklaşık %34 oranında azaltmıştır. Bu nedenle, simetidin, amantadin, meksiletin, zidovudin, sisplatin, kinin ve prokainamid gibi bu aktif renal eliminasyon yolağını inhibe eden, ya da bu yolak ile elimine olan ilaçlar pramipeksol ile etkileşebilir ve

pramipeksol klerensinde azalmaya yol açabilirler. Bu ilaçlar PEXA® ile birlikte uygulandığında, pramipeksol dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Levodopa ile kombinasyon
PEXA® levodopa ile kombinasyon şeklinde verilirken, levodopa dozunun azaltılması ve PEXA® dozu artırılırken, diğer antiparkinson ilaçların dozlarının sabit tutulması önerilmektedir.

Aditif etki olasılığı nedeniyle, hastaların pramipeksol ile birlikte başka sedasyon yapıcı ilaçlar ya da alkol almaları durumunda dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4, 4.7 ve 4.8).

Antipsikotik ilaçlar
Antipsikotik ilaçların pramipeksol ile birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4); örneğin antagonistik etkilerin beklenmesi söz konusu olduğunda.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Özel bir veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
İnsanlarda gebelik ve laktasyon üzerindeki etkileri araştırılmamıştır.
Pramipeksol sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etki göstermemiş, ama sıçanlarda maternotoksik dozlarda embriyotoksik etki göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

PEXA® gebelik sırasında açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmamalı, yalnızca potansiyel yararları, fetüs üzerindeki olası riske ağır bastığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi
İnsanlarda pramipeksol tedavisinin prolaktin sekresyonunu inhibe etmesi nedeniyle, laktasyonun inhibisyonu beklenmektedir. Pramipeksolün kadınlarda süte geçip geçmediği üzerinde çalışılmamıştır. Sıçanlarda etkin maddeye ait radyoaktivitenin sütteki konsantrasyonu, plazmadakinden daha yüksek bulunmuştur.

İnsanlarda veri bulunmaması nedeniyle, emzirme sırasında PEXA® kullanılmamalıdır. Ancak kullanımından kaçınılamıyor ise, emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
İnsan fertilitesi üzerinde çalışma yapılmamıştır. Pramipeksol hayvan çalışmalarında, bir dopamin agonistinden beklendiği şekilde, östrus döngülerini etkilemiş ve dişi fertilitesini azaltmıştır. Ancak bu çalışmalarda erkek fertilitesine yönelik, doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler gösterilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PEXA® araç kullanma ve makine işletme becerilerini önemli ölçüde etkileyebilir.

Halüsinasyonlar ya da somnolans oluşabilir.

PEXA® ile tedavi edilmekte olan ve somnolans ve/veya ani uyku episodları geçiren hastalara, bu türlü tekrarlayıcı episodlar ve somnolans hali iyileşinceye kadar, araba kullanmaktan veya dikkat eksikliği nedeniyle kendilerini ya da başkalarını ağır yaralanma ya da ölüm riskine atabilecek aktivitelerden (örn. makine çalıştırma) uzak durmaları gerektiği söylenmelidir (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Pramipeksol verilen toplam 1.923 ve plasebo verilen toplam 1.354 hasta üzerinde yürütülen plasebo kontrollü araştırmaları kapsayan havuzun analizine göre, advers ilaç reaksiyonları her iki grupta da sık olarak bildirilmiştir. Pramipeksol alan hastaların % 63'ü ve plasebo alan hastaların % 52'si en az bir advers ilaç reaksiyonu bildirmiştir.

Advers ilaç reaksiyonlarının çoğunluğu tedavinin erken döneminde başlar ve büyük kısmı tedaviye devam edilirken bile kaybolma eğilimindedir.

Advers reaksiyonlar, aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılarak, sistem-organ sınıfları içinde sıklık derecesi (reaksiyon geçirmesi beklenen hasta sayısı) başlığı altında listelenmiştir:

Çok yaygın	≥ 1/10
Yaygın	≥ 1/100 ilâ < 1/10
Yaygın olmayan	≥ 1/1.000 ilâ < 1/100
Seyrek	≥ 1/10.000 ilâ < 1/1.000
Çok seyrek	< 1/10.000
Bilinmiyor	eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor

Parkinson hastalığında en yaygın advers reaksiyonlar
Parkinson hastalarında en yaygın (≥%5) olarak bildirilen ve pramipeksol tedavisinde plasebo ile olduğundan daha sık görülen advers ilaç reaksiyonları şunlardır; bulantı, diskinezi, hipotansiyon, baş dönmesi, somnolans, uykusuzluk, konstipasyon, halüsinasyon, baş ağrısı ve bitkinlik. Somnolans insidansı günde 1,5 mg pramipeksol tuzun üstündeki dozlarda artmaktadır (bkz. Bölüm 4.2). Levodopa ile kombinasyonda daha sık görülen bir advers ilaç reaksiyonu, diskinezi olmuştur. Tedavinin başlangıcında, özellikle pramipeksol çok hızlı titre edildiğinde, hipotansiyon ortaya çıkabilir.

Tablo 1 Parkinson Hastalığı

Vücut sistemi	**Çok yaygın (≥1/10)**	**Yaygın (≥1/100 -<1/10)**	**Yaygın olmayan (≥1/1.000 - < 1/100)**	**Seyrek (≥1/10.000 - <1/1.000)**	**Bilinmiyor**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			Pnömoni		
Endokrin hastalıklar			Uygun olmayan antidiüretik hormon salımı[1]		

Psikiyatrik hastalıklar		Uykusuzluk Halüsinasyonlar Anormal rüyalar Konfüzyon İmpuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonlara ilişkin davranışsal semptomlar	Kompulsif alışveriş Patolojik kumar oynama Huzursuzluk Hiperseksüalite Delüzyon Libido bozuklukları Paranoya Deliryum Tıkanırcasına yeme[1] Hiperfaji[1]	Mani	
Sinir sistemi hastalıkları	Somnolans Baş dönmesi Diskinezi	Baş ağrısı	Aniden uyuyakalma Amnezi Hiperkinezi Senkop		
Göz hastalıkları		Diplopi, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma dahil görmede bozukluklar			
Kardiyak hastalıklar			Kalp yetmezliği[1]		
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon			
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Dispne Hıçkırık		
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Konstipasyon Kusma			
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları			Aşırı duyarlılık Kaşıntı Döküntü		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları				Spontan penil ereksiyonu	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Bitkinlik Periferal ödem			Apati, anksiyete, depresyon, bitkinlik, terleme ve ağrıyı da içeren dopamin agonisti kesilme

					sendromu
Araştırmalar		İştahta azalma dahil kilo kaybı	Kilo artışı		

[1] Bu yan etki, pazarlama sonrası deneyimde gözlenmiştir. % 95 kesinlikle, sıklık kategorisi yaygın olmayandan daha büyük değildir, ama daha düşük olabilir. Bu yan etki, pramipeksol ile tedavi edilen 2.762 Parkinson hastasından oluşan klinik araştırma veri tabanında bulunmadığı için kesin bir sıklık tahmini yapılması mümkün değildir.

Huzursuz bacak sendromunda en yaygın advers reaksiyonlar
Pramipeksol ile tedavi edilen huzursuz bacak sendromu hastalarında en yaygın (≥% 5) olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları şunlardır; Bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi ve bitkinlik. Bulantı ve bitkinlik, pramipeksol ile tedavi edilen kadın hastalarda, erkek hastalara kıyasla daha sık bildirilmiştir (sırasıyla % 20,8 ve % 10,5'e karşı % 6,7 ve % 7,3).

Tablo 2: Huzursuz Bacak Sendromu

Vücut sistemi	**Çok yaygın (≥1/10)**	**Yaygın (≥1/100 - <1/10)**	**Yaygın olmayan (≥1/1.000 -< 1/100)**	**Seyrek (≥1/10.000 - <1/1.000)**	**Bilinmiyor**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			Pnömoni[1]		
Endokrin hastalıklar			Uygun olmayan antidiüretik hormon salımı[1]		
Psikiyatrik hastalıklar		Uykusuzluk Anormal rüyalar	Huzursuzluk Konfüzyon Halüsinasyonlar Libido bozuklukları Delüzyon[1] Hiperfaji[1] Paranoya[1] Mani[1] Deliryum[1] İmpuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonlara ilişkin davranışsal semptomlar[1] (Örneğin, kompulsif alışveriş, patolojik kumar oynama, hiperseksüalite, tıkanırcasına yeme)		

Sinir sistemi hastalıkları	Huzursuz bacak sendromunda artış	Baş ağrısı Baş dönmesi Somnolans	Aniden uyuyakalma Senkop Diskinezi Amnezi[1] Hiperkinezi[1]		
Göz hastalıkları			Diplopi, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma dahil görme bozuklukları		
Kardiyak hastalıklar			Kalp yetmezliği[1]		
Vasküler hastalıklar			Hipotansiyon		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar			Dispne Hıçkırık		
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Konstipasyon Kusma			
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları			Aşırı duyarlılık Kaşıntı Döküntü		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları				Spontan penil ereksiyonu	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Bitkinlik	Periferal ödem		Apati, anksiyete, depresyon, bitkinlik, terleme ve ağrıyı da içine alan dopamin agonisti kesilme sendromu
Araştırmalar			İştahta azalma dahil kilo kaybı Kilo artışı		

[1]Bu yan etki pazarlama sonrası deneyimde gözlenmiştir. % 95 kesinlikle, sıklık kategorisi yaygın olmayandan daha büyük değildir, ama daha düşük olabilir. Bu yan etki pramipeksol ile tedavi edilen 1.395 huzursuz bacak sendromu hastasından oluşan klinik araştırma veri tabanında bulunmadığı için kesin bir sıklık tahmini yapılması mümkün değildir.

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması

Somnolans
Pramipeksol somnolans ile yaygın sıklıkta ilişkili, gündüzleri aşırı somnolans ve aniden uyuyakalma episodlarıyla yaygın olmayan sıklıkta ilişkili bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Libido bozuklukları
Pramipeksol libido bozuklukları (artma ya da azalma) ile yaygın olmayan sıklıkta ilişkili olabilir.

İmpuls kontrol bozuklukları
PEXA® dahil dopamin agonistleri ile tedavi edilen hastalarda, patolojik kumar oynama, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama ya da alışveriş, tıkanırcasına ve kompulsif yeme ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4).

3.090 Parkinson hastasını kapsayan, kesitsel, retrospektif bir tarama ve olgu-kontrol çalışmasında, dopaminerjik ya da non-dopaminerjik tedavi görmekte olan tüm hastaların %13,6'sında, son altı ay içinde bir impuls kontrol bozukluğuna ilişkin semptomlar ortaya çıkmıştır. Gözlenen belirtiler arasında, patolojik kumar oynama, kompulsif alışveriş, tıkanırcasına yeme ve kompulsif cinsel davranışlar (hiperseksüalite) bulunmaktaydı. İmpuls kontrol bozukluklarına yönelik olası bağımsız risk faktörleri arasında dopaminerjik tedaviler ve daha yüksek dozlarda dopaminerjik tedavi, daha genç yaş (≤65), evli olmama ve hastanın bildirimine göre ailede kumar davranışları öyküsü bulunmaktaydı.

Dopamin agonisti kesilme sendromu
Pramipeksol dahil dopamin agonistlerinde doz azaltılırken veya tedavi durdurulduğunda motor olmayan advers etkiler ortaya çıkabilir. Semptomlar arasında, apati, anksiyete, depresyon, bitkinlik, terleme ve ağrı bulunur (bkz. Bölüm 4.4).

Kalp yetmezliği
Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimde, hastalarda pramipeksol ile kalp yetmezliği bildirilmiştir. Bir farmakoepidemiyoloji çalışmasında pramipeksol kullanımı, bu ilacın kullanılmamasına kıyasla, kalp yetmezliği riskinde artış ile ilişkiliydi (gözlenen risk oranı 1,86; % 95 GA, 1,21-2,85).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının 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

Klinikte masif bir doz aşımı deneyimi bulunmamaktadır. Beklenen istenmeyen olaylar, bulantı, kusma, hiperkinezi, halüsinasyonlar, ajitasyon ve hipotansiyon gibi, bir dopamin agonistinin farmakodinamik profili ile ilişkili reaksiyonlar olacaktır.

Bir dopamin agonisti doz aşımı için belirlenmiş antidot bulunmamaktadır. Eğer santral sinir sistemi stimülasyonu bulguları var ise, bir nöroleptik ajan endike olabilir. Doz aşımı tedavisinde gastrik lavaj, intravenöz sıvılar, aktif tıbbi kömür uygulaması ve elektrokardiyografik izlemenin yanı sıra, genel destekleyici önlemler gerekli olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-Parkinson ilaçlar, dopamin agonistleri
ATC kodu: N04BC05

Etki mekanizması
Bir dopamin agonisti olan pramipeksol, dopamin D_2 ailesi reseptörlerine yüksek bir selektivite ve spesifite ile bağlanır; bunlar arasında D_3 reseptörlerine karşı tercihli bir afinite gösterir ve tam bir intrinsik aktiviteye sahiptir.

Pramipeksol striatumda bulunan dopamin reseptörlerinin uyarılması yoluyla, parkinsondaki motor defisitleri hafifletir. Hayvan çalışmalarında pramipeksolün, dopamin sentezi, salıverilmesi ve çevrim hızını (turnover) inhibe ettiği gösterilmiştir.

Pramipeksolün huzursuz bacak sendromu tedavisindeki etki mekanizması bilinmemektedir. Nörofarmakolojik veriler, primer olarak dopaminerjik sistemle etkileşimi düşündürmektedir.

Farmakodinamik etkiler
Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, prolaktinde doza bağlı bir azalma gözlenmiştir.

PEXA® uzatılmış salımlı tablet formülasyonunun, günde 4,5 mg pramipeksol tuza kadar (3,15 mg baz), önerilenden daha hızlı titre edildiği (her 3 günde bir), sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen bir klinik araştırmada, kan basıncı ve kalp hızında artış gözlenmiştir. Böyle bir etki, hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda gözlenmemiştir.

Parkinson hastalığında klinik etkililik ve güvenlilik
Pramipeksol tedavisi, idiyopatik Parkinson hastalığının bulgu ve semptomlarını hafifletir. Plasebo kontrollü klinik araştırmalarda yaklaşık 1.800 Hoehn ve Yahr evre I-V hasta pramipeksol ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların yaklaşık 1.000 kadarı daha ileri evrelerdeydi, eşzamanlı levodopa tedavisi almaktaydı ve motor komplikasyonlar gelişmişti.

Parkinson hastalığının erken ve ileri dönemlerinde yürütülen kontrollü klinik araştırmalarda, pramipeksolün etkililiği yaklaşık altı ay süreyle kalıcı olmuştur. Üç yıldan daha uzun süren açık tasarımlı idame çalışmalarında, etkililiğin azalmasına ilişkin belirti bulunmamaktadır.

İki yıl süreli, kontrollü, çift-kör bir klinik araştırmada pramipeksol ile başlangıç tedavisi, levodopa ile başlangıç tedavisine kıyasla, motor komplikasyonların ortaya çıkışını anlamlı olarak geciktirmiş ve oluşumlarını azaltmıştır. Pramipeksol ile motor komplikasyonlardaki bu gecikme, levodopa ile motor fonksiyonlarda görülen daha büyük düzelme (UPDRS skorundaki ortalama değişim ile ölçüldüğü üzere) ile karşılıklı değerlendirilmelidir. Halüsinasyonlar ve somnolansın bütünsel insidansı, pramipeksol grubunda doz artırım fazında genel olarak daha yüksektir; ancak idame döneminde anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Parkinson hastalarında pramipeksol tedavisi başlatılırken bu noktalar dikkate alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon
Avrupa İlaç Ajansı, Parkinson hastalığı için pediyatrik popülasyonun tüm alt-gruplarında pramipeksol ile yapılan çalışma sonuçlarının sunulması zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

Huzursuz bacak sendromunda klinik etkililik ve güvenlilik
Pramipeksolün etkililiği, plasebo kontrollü dört klinik araştırma kapsamında, orta dereceli ile çok şiddetli idiyopatik huzursuz bacak sendromu olan yaklaşık 1.000 hasta üzerinde değerlendirilmiştir.

Huzursuz Bacak Sendromu Derecelendirme Skalası (IRLS) ve Global Klinik Düzelme İzlenimi (CGI-I)'da başlangıca göre ortalama değişim, birincil etkililik sonlanım ölçümleriydi. Her iki

birincil sonlanım noktasında da, 0,25 mg, 0,5 mg ve 0,75 mg pramipeksol tuz dozlarından oluşan pramipeksol doz gruplarında, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. On iki haftalık tedaviden sonra, başlangıç dönemindeki IRLS skoru, plasebo ile 23,5'ten 14,1 puana, pramipeksol ile (dozlar kombine edilmiş) 23,4'ten 9,4'e düzelme göstermiştir. Uyarlanmış ortalama farklılık -4,3 puan olmuştur (%95 GA: -6,4 - -2,1 puan, p değeri < 0,0001). CGI-I yanıt verici oranları (düzelme, çok fazla düzelme), plasebo ve pramipeksol için, sırasıyla % 51,2 ve % 72 olmuştur (% 20 farklılık, % 95 GA: %8,1 - % 31,8, p < 0,0005). Etkililik, tedavinin ilk haftasından sonra, günde 0,125 mg tuz (0,088 mg baz) ile gözlenmiştir.

Üç hafta süreli, plasebo kontrollü bir polisomnografi çalışmasında pramipeksol yatakta geçirilen süre içindeki periyodik bacak hareketlerinin sayısını anlamlı şekilde azaltmıştır.

Uzun dönemli etkililik plasebo kontrollü bir klinik araştırmada değerlendirilmiştir. Yirmi altı haftalık tedaviden sonra IRLS total skorunda, pramipeksol ve plasebo gruplarında, sırasıyla 13,7 ve 11,1 puanlık uyarlanmış ortalama azalma vardı. Bu değerler, -2,6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama tedavi farklılığına karşılık gelmektedir (p = 0,008). CGI-I yanıt verici oranları (düzelme fazla, düzelme çok fazla), plasebo ve pramipeksol grupları için, sırasıyla % 50,3 (80/159) ve % 68,5 (111/162) olmuştur (p = 0,001). Bu değerler, 6 hastanın tedavi edilmesi için gereken sayıya (NNT) karşılık gelmektedir (% 95 GA: 3,5 - 13,4).

Pediyatrik popülasyon
Avrupa İlaç Ajansı, huzursuz bacak sendromu için pediyatrik popülasyonun bir ya da daha fazla alt-grubunda pramipeksol ile yapılan çalışma sonuçlarının sunulması zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

Tourette hastalığında klinik etkililik ve güvenlilik
Tourette hastalığı olan 6-17 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda pramipeksolün (0,0625-0,5 mg/gün) etkililiği 6 hafta süreli, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü, esnek dozlu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Toplam 63 hasta randomize edilmiştir (43 hasta pramipeksole, 20 hasta plaseboya). Birincil sonlanım noktası, Yale Global Tik Şiddeti Skalası (YGTSS)'nin Total Tik Skoru (TTS)'de başlangıç dönemine göre değişim idi. Pramipeksol ile plaseboya kıyasla, ne birincil sonlanım noktası için ne de ikincil etkililik sonlanım noktalarının herhangi biri için (YGTSS total skoru, Hastanın Global Düzelme İzlenimi (PGI-I), Global Klinik Düzelme İzlenimi (CGI-I) veya Global Klinik Hastalık Şiddeti İzlenimi (CGI-S) dahil) farklılık gözlenmedi. Pramipeksol grubundaki hastaların en az %5'inde ortaya çıkan ve pramipeksol ile tedavi edilen hastalarda plasebo alanlara göre daha sık gözlenen advers olaylar şunlardır; baş ağrısı (% 27,9, plasebo % 25), somnolans (% 7, plasebo % 5), bulantı (% 18,6, plasebo % 10), kusma (% 11,6, plasebo % 0), üst abdominal ağrı (% 7, plasebo % 5), ortostatik hipotansiyon (% 9,3, plasebo % 5), miyalji (% 9,3, plasebo % 5), uyku bozukluğu (% 7, plasebo % 0), dispne (% 7, plasebo % 0), ve üst solunum yolu enfeksiyonu (% 7, plasebo % 5). Pramipeksol almakta olan hastalarda çalışma ilacının kesilmesine yol açan diğer önemli advers olaylar, konfüzyonal durum, konuşma bozukluğu ve klinik tablonun ağırlaşması olmuştur (bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Emilim:
Pramipeksol oral uygulama sonrasında hızla ve tamamen emilir. Mutlak biyoyararlanım %90'dan büyüktür ve maksimum plazma konsantrasyonlarına 1 ile 3 saat arasında ulaşılır. Besinlerle birlikte uygulama pramipeksol emilim miktarını azaltmaz, ancak emilim oranını azaltır.

Dağılım:
İnsanlarda pramipeksolün proteinlere bağlanması çok düşük (< % 20) ve dağılım hacmi yüksektir (400 L). Sıçanlarda beyin dokusunda yüksek konsantrasyonlar gözlenmiştir (plazmaya kıyasla yaklaşık 8 kat).

Biyotransformasyon:
Pramipeksol insanlarda sadece küçük bir oranda metabolize olmaktadır.

Eliminasyon:
Pramipeksolün değişmemiş halde böbrek yolundan atılması, majör eliminasyon yoludur. ^{14}C ile işaretli bir dozun yaklaşık % 90'ı böbrekler ile atılırken, feçest %2'den az bulunur. Pramipeksolün total klerensi 500 mL/dk civarında ve renal klerensi ise 400 mL/dk civarındadır. Eliminasyon yarı ömrü ($t_{½}$), gençlerdeki 8 saatten, yaşlılarda 12 saate kadar değişmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Pramipeksol lineer kinetik gösterir ve plazma düzeylerinde hastalar arası varyasyon düşüktür.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Yaş:
Pediyatrik popülasyon: Pramipeksolün çocuklar ve 18 yaşına kadar ergenlerdeki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon: Pramipeksol yaşlılarda daha uzun bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.

Böbrek yetmezliği:
Pramipeksolün eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına bağımlıdır ve kreatinin klerensiyle sıkı bir şekilde ilişkilidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda yürütülen bir farmakokinetik çalışma temelinde, kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın üzerinde olan huzursuz bacak sendromu hastalarında günlük dozun azaltılması gerekli değildir (ayrıntılı bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliğinin pramipeksol farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkisi incelenmemiştir. Ancak, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltımının gerekli olduğu düşünülmemektedir, çünkü emilen etkin maddenin yaklaşık % 90'ı böbrekler yoluyla atılmaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında pramipeksolün esas olarak merkezi sinir sisteminde ve dişi üreme sisteminde, muhtemelen pramipeksolün abartılı farmakodinamik etkisinden kaynaklanan, fonksiyonel etkiler oluşturduğu gösterilmiştir.

Mini-domuzlarda, diyastolik ve sistolik basınçta ve kalp hızında düşüşler kaydedilmiş; maymunlarda da hipotansif etkiye eğilim olduğu açığa çıkarılmıştır.

Pramipeksolün reprodüktif fonksiyonlar üzerindeki olası etkileri sıçanlar ve tavşanlar üzerinde araştırılmıştır. Pramipeksol sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik değildir, ama sıçanlarda maternotoksik dozlarda embriyotoksik etki göstermiştir. Hayvan türlerinin seçimi ve araştırılan parametrelerin kısıtlı olması nedeniyle, pramipeksolün gebelik ve erkek fertilitesi üzerindeki

advers etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır.

Sıçanlarda cinsel gelişmede gecikme gözlenmiştir (yani, prepusyumun separasyonu ve vajinanın açılması). Bu durumun insanlarla olan ilintisi bilinmemektedir.

Pramipeksol genotoksik değildir. Bir karsinojenisite çalışmasında, erkek sıçanlarda gelişen Leydig hücresi hiperplazisi ve adenomalar, pramipeksolün prolaktini inhibe edici etkisi ile açıklanmıştır. Bu bulgunun insanlar için klinik geçerliliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada aynı zamanda, 2 mg/kg ve daha yüksek dozlarda pramipeksolün (tuz formu), albino sıçanlarda retina dejenerasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Söz konusu bu bulgu, ne pigmente sıçanlarda, ne 2 yıllık bir albino fareler karsinojenisite çalışmasında, ne de araştırılan diğer türlerde gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Mısır nişastası
Povidon K30
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30ºC altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Nemden korumak için orijinal kutusu içerisinde saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PEXA® 1 mg Tablet, OPA/Alu/PVC-Alu blister ambalajlarda 100 tablet içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ A.Ş.
Kağıthane / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2022/540

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.09.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ