

## KISA ÜRÜN B LG S

### 1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

PARK PEX® 1,0 mg Tablet

### 2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

#### Etkin madde:

Her bir tablet, 0,7 mg pramipeksol e de er, 1,0 mg pramipeksol dihidroklorür monohidrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖT K FORM

Tablet

Tabletler beyaz, yuvarlak ve tek tarafı çentiklidir.

Tabletler birbirine e it iki yarıya bölünebilir niteliktedir.

### 4. KL N K ÖZELL KLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

PARK PEX® eri kinlerde idiyopatik Parkinson hastalı ndaki bulgu ve belirtilerin tedavisinde endikedir. Tek ba na (birlikte levodopa olmaksızın) kullanılabilir ya da hastalı n seyri içinde, geç evrelere do ru, levodopanın etkisi azalarak geçmeye ba ladı nda veya de i ken hale geldi i için terapötik etkide dalgalanmalar ortaya çıktı nda (doz sonu ya da gelgit (on/off) dalgalanmalar), levodopa ile kombinasyon ekinde kullanılabilir.

PARK PEX® eri kinlerde orta derecede ile iddetli idiyopatik huzursuz bacak sendromunun (HBS) semptomatik tedavisinde, 0,75 mg'a (tuz) kadar dozlarda (0,54 mg baz) kullanılmak üzere endikedir (bkz. 4.2).

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama ekli

Parkinson hastalı ı

#### Pozoloji/uygulama sıklı ı ve süresi:

Günlük doz, üç e it parçaya bölünmü olarak günde 3 kez uygulanır.

Ba langıç tedavisi:

Dozaj, günde 0,375 mg (tuz) ba langıç dozundan (0,264 mg baz) itibaren her 5-7 günde bir basamaklı olarak artırılmalıdır. Hastalarda tolere edilemeyecek etkiler olu madı ı sürece doz, maksimum terapötik etki alınıncaya de in titre edilmelidir.

<b>PARK PEX® Doz Artırma eması</b>				
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	1,50

PARK PEX® Tablet çentikli olup, iki e it parçaya bölünebilir niteliktedir. Böylece yukarıdaki emada yer alan 0,125 mg'lık doz, 0,250 mg'lık bir tablet ortadan ikiye bölünerek alınabilir.

E er 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 (tuz) üzerindeki dozlarda somnolans insidansının arttı na dikkat edilmelidir (bkz. 4.8).

#### dame tedavisi:

Günlük bireysel pramipeksol dozları, 0,375 mg tuz (0,264 mg baz) ile maksimum 4,5 mg tuz (3,3 mg baz) aralı nda olmalıdır. Yürütülen temel klinik ara tırmalardaki doz artırımı sırasında, etkililik günde 1,5 mg tuz dozuna ba lanıldı nda gözlenmi tir (1,1 mg baz). Daha ileri doz ayarlamaları, klinik yanıt ve advers reaksiyon olu umu temelinde yapılmalıdır. Klinik ara tırmalarda hastaların yakla ık %5'i, 1,5 mg tuzun altındaki dozlar ile tedavi edilmi tir (1,1 mg baz). Parkinson hastalı mın ileri dönemlerinde, levodopa tedavisinin azaltılması amaçlanan hastalar için, günde 1,5 mg tuz (1,1 mg baz) üzerindeki pramipeksol dozları yarar sa layabilir. PARK PEX® ile gerek doz artırımı gerekse idame tedavisi sırasında, hasta bireyin reaksiyonları do rultusunda, levodopa dozunun azaltılması önerilir (bkz. 4.5).

#### Tedavinin sonlandırılması:

Dopaminerjik tedavinin aniden kesilmesi, nöroleptik malign sendrom geli imine yol açabilir.

Pramipeksol, günlük doz 0,75 mg tuza (0,54 mg baz) dü ünceye 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. 4.4).

#### Uygulama ekli:

Tabletler a ız yolundan alınmalı ve su ile yutulmalıdır. Tabletler yiyeceklerle birlikte veya tek ba ına alınabilir.

#### Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:

##### **Böbrek yetmezli i:**

Pramipeksolün eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına ba ımlıdır. Tedavi ba latılırken a a ıdaki doz eması 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 ba langıçtaki günlük PARK PEX® Tablet dozu, iki bölüme dozu halinde uygulanmalı ve günde iki kez 0,125 mg tuz (0,088 mg baz) ile uygulanmalıdır (0,25 mg/gün tuz / 0,176 mg/gün baz). Günlük maksimum 2,25 mg pramipeksol tuz (1,57 mg baz) dozu a ılmamalıdır.

Kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın altındaki hastalarda günlük PARK PEX® Tablet dozu, günde tek dozu halinde uygulanmalı ve günde 0,125 mg tuz (0,088 mg baz) ile uygulanmalıdır. Günlük maksimum 1,5 mg pramipeksol tuz (1,1 mg baz) dozu a ılmamalıdır.

Karaci er tedavisi esnasında böbrek fonksiyonları azalır ise, günlük PARK PEX® Tablet dozu, kreatinin klerensindeki azalma ile aynı oranda azaltılır; örn., e er kreatinin klerensi %30 azalır ise, günlük PARK PEX® dozu da %30 oranında azaltılır. E er kreatinin klerensi 20-50 mL/dk arasında ise günlük doz, iki bölüme dozu halinde ve e er kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın altında ise, günde tek doz olarak verilir.

#### **Karaci er yetmezli i:**

Karaci er yetmezli i olan hastalarda doz azaltımı muhtemelen gerekli olmayacaktır; çünkü emilen etkin maddenin yaklaşık %90'ı böbrek yoluyla atılmaktadır. Ancak, karaci er yetmezli inin PARK PEX® farmakokineti i üzerindeki potansiyel etkisi incelenmemi tir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

PARK PEX®'in 18 ya ından küçük çocuklardaki etkilili i ve güvenlili i belirlenmemi tir. PARK PEX®'in Parkinson hastalığı nda pediyatrik popülasyona ili kin bir kullanım alanı bulunmamaktadır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

PARK PEX®'in eliminasyon yarı ömrü, ya lılarda daha uzundur (bkz. Bölüm 5.2).

#### **Huzursuz bacak sendromu**

#### **Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:**

Önerilen PARK PEX® ba langıç dozu, günde bir kez, gece yatmadan 2-3 saat önce alınan 0,125 mg tuzdur (0,088 mg baz). Daha fazla semptomatik iyile meye ihtiyaç duyulan hastalarda, doz her 4-7 günde bir artırılarak, günde maksimum 0,75 mg tuza (0,54 mg baz) kadar çıkılabilir (a a ıdaki tabloda gösterildi i ekilde).

<b>PARK PEX® Doz eması</b>		
Titrasyon a masası	Günde bir kez, ak am dozu (mg, baz)	Günde bir kez, ak am dozu (mg, tuz)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
*Gerek duyulursa		

Üç aylık tedaviden sonra hastanın yanıtı değerlendirilmeli ve tedaviye devamın gerekli olup olmadığı yeniden değerlendirilmelidir. Eğer tedaviye birkaç günden daha uzun süreyle ara verildiyse, tedavi yeniden başlatılırken, yukarıda verilen doz titrasyonu uygulanmalıdır.

#### Tedavinin sonlandırılması:

HBS'nun tedavisindeki günlük doz 0,75 mg tuzu (0,54 mg baz) geçmeyeceği için, PARK PEX®, 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) HBS semptomlarının yeniden belirdiği (rebound; başlangıç dönemine kıyasla semptom şiddetinin artırılması) gözlemlenmiştir. Bu etkinin tüm doz düzeyleri arasında benzer olduğu bulunmuştur.

#### **Uygulama ekli:**

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 bağlıdır. Kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın üzerinde olan hastalarda, günlük dozun azaltılması gereklidir.

Hemodiyaliz hastalarında ya da şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda PARK PEX® kullanımı üzerinde çalışılmamıştır.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

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

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Güvenlilik ve etkililik hakkında veri bulunmadığı için, çocuklarda ve 18 yaşından küçük ergenlerde PARK PEX® kullanımı önerilmemektedir.

### **Geriyatrik popülasyon:**

PARK PEX®'in eliminasyonu yarı ömrü, yaşlılarda daha uzundur (bkz. 5.2).

### Tourette hastalığı

Pediyatrik popülasyon:

Bu popülasyonda güvenilirlik ve etkinlik belirlenmemiştir. Bu hastalıklarda ve 18 yaşından küçük ergenlerde PARK PEX® kullanımı önerilmemektedir. Bu hastalıklardaki negatif yarar-risk dengesi nedeniyle, PARK PEX®, Tourette hastalığı olan çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır (bkz. 5.1).

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

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

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Böbrek yetmezliği olan bir Parkinson hastasına PARK PEX® reçete edilirken, Bölüm 4.2'de açıklanan dozda bir doz azaltımı önerilir.

### Halusinasyonlar

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

### Diskinezi

Levodopa ile kombinasyon tedavisinde, PARK PEX®'in 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 plörotonus 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.

### Ani uyku çökmeleri ve somnolans

Pramipeksol, özellikle Parkinson hastalarında, somnolans ve ani uyku çökmesi episodlarıyla ilişkilendirilmiştir. Seyrek olarak, günlük yaşam aktiviteleri esnasında ani uyku çökmesi bildirilmiştir; bu durum, bazı olgularda farkında olmaksızın ya da uyarıcı belirtiler bulunmaksızın ortaya çıkabilir. Hastalar bu konu hakkında bilgilendirilmeli ve PARK PEX® tedavisi sırasında araç kullanırken ya da makine çalıştırırken dikkatli olmaları söylenmelidir. Somnolans ve/veya ani

uyku çökmesi episodunu geçiren hastalar araba kullanma ya da makine çalı tırma gibi i lerden uzak durmalıdır. Bundan ba ka, dozun azaltılması ya da tedavinin sonlandırılması gündeme getirilebilir. Olası aditif etkiler nedeniyle, hastalar pramipeksol ile birlikte ba ka sedatif ilaçlar ya da alkol alıyorlar ise, dikkatli olmaları yönünde uyarılmalıdır (bkz. 4.5, 4.7 ve 4.8).

#### Impuls kontrol bozuklukları

Hastalar impuls kontrol bozuklukları geli imi yönüyle düzenli bir ekilde izlenmelidir. Hastalar ve hastaların bakım ve tedavisiyle ilgilenen ki iler, PARK PEX® dahil dopamin agonistleriyle tedavi edilen hastalarda, impuls kontrol bozukluklarına ili kin, patolojik kumar oynama, libido artı ı, hiperseksüalite, kompulsif harcama ya da alı veri , tıkanırcasına yeme ve kompulsif yeme gibi davranı sal semptomların olu abilece i konusunda bilgilendirilmelidir. Bu gibi semptomların geli mesi durumunda dozun azaltılması ya da basamaklı ekilde azaltılarak sonlandırılması gündeme getirilmelidir.

#### Mani ve deliryum

Hastalar, mani ve deliryum geli me riski açısından düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve hastanın bakımı ile ilgilenen ki iler, pramipeksol ile tedavi edilen hastalarda mani ve deliryum ortaya çıkabilece i hakkında mutlaka uyarılmalıdır. Bu gibi semptomlar geli irse, doz azaltılması/dozun basamaklı ekilde azaltılması ile ilacın kesilmesi dü ünülmelidir.

#### Psikotik bozuklukları olan hastalar

Psikotik bozuklukları olan hastalar dopamin agonistleriyle yalnızca, potansiyel yararların risklere kar ı a ır bastı ı durumlarda tedavi edilmelidir. Antipsikotik ilaçların pramipeksol ile birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (bkz. 4.5).

#### Oftalmolojik izleme

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

#### A ır kardiyovasküler hastalık

A ır kardiyovasküler hastalık durumunda dikkatli olunmalıdır. Dopaminerjik tedavi ile genel olarak ili kili postüral hipotansiyon riski nedeniyle, özellikle tedavi ba langıcında kan basıncının izlenmesi önerilir.

#### Nöroleptik malign sendrom

Dopaminerjik tedavinin aniden kesilmesiyle, nöroleptik malign sendromu dü üdüren semptomlar bildirilmi tir (bkz. 4.2).

#### Huzursuz bacak sendromunda artı

Literatürdeki raporlar, huzursuz bacak sendromunda dopaminerjik ilaçlarla tedavinin, hastalı ın artmasıyla sonuçlanabilece ine i aret etmektedir. Hastalı ın artması ifadesiyle, semptomların

ak amları daha erken bir zamanda başlaması (hatta ölemeden sonra), semptomlarda artı ve semptomların diğer ekstremiteleri de tutacak şekilde yayılması belirtilmektedir. Hastalığa artı olayı, kontrollü bir klinik araştırmada, 26 hafta boyunca özel olarak incelenmiştir. Hastalığı artı, pramipeksol grubundaki hastaların (N = 152) %11,8'inde, plasebo grubundaki hastaların (N = 149) ise %9,4'ünde ortaya çıkmıştır. Artı a kadar geçen sürenin Kaplan-Meier analizinde, pramipeksol ile plasebo grupları arasında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim etkileri**

##### **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 yoktur gibidir. Antikolinergik ilaçlar esas olarak biyotransformasyon yoluyla elimine edildiğinden, etkileşim potansiyeli kısıtlıdır; ancak antikolinergiklerle etkileşim incelenmemiştir. Selegilin ve levodopa ile farmakokinetik etkileşim bulunmamaktadır.

##### **Aktif renal eliminasyon yollarını inhibitörleri/yardımcıları**

Simetidin pramipeksolün renal klerensini, muhtemelen böbrek tübüllerindeki katyonik sekretuar transport sistemini inhibe ederek, yaklaşık %34 oranında azaltmıştır. Bu nedenle, simetidin, amantadin, meksiletin, zidovudin, sisplatin, kinin ve prokainamid gibi bu aktif renal eliminasyon yollarını inhibe eden, ya da bu yol ile elimine olan ilaçlar pramipeksol ile etkileşebilir ve pramipeksol klerensinde azalmaya yol açabilirler. Bu ilaçlar PARK PEX® ile birlikte uygulandığında, pramipeksol dozunun azaltılması düşünülmelidir.

##### **Levodopa ile kombinasyon**

PARK PEX® levodopa ile kombinasyon ekinde verilirken, levodopa dozunun azaltılması, ve PARK PEX® dozu artırılırken, diğer antiparkinson ilaçlarının 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. 4.4, 4.7 ve 4.8).

##### **Antipsikotik ilaçlar**

Diğer antagonistik etkiler bekleniyorsa, antipsikotik ilaçların pramipeksol ile birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (bkz. 4.4).

#### **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 kullanılmalıdır.

### Gebelik dönemi

Pramipeksolün gebelikte kullanımına ilişkin klinik bilgi mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PARK PEX® gebelik sırasında açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmamalı, yalnızca potansiyel yararları, fetüs üzerindeki olası riske karşı bastırılmalıdır.

### Laktasyon dönemi

İnsanlarda pramipeksol tedavisinin prolaktin sekresyonunu inhibe etmesi nedeniyle, laktasyon inhibisyonu beklenmektedir. Pramipeksolün kadınlarda süte geçiş geçmediği üzerinde çalışılmamıştır. Sığıncılarda etkin maddeye ait radyoaktivitenin sütteki konsantrasyonu, plazmadakinden daha yüksek bulunmuştur.

İnsanlar üzerinde veri bulunmaması nedeniyle, emzirme sırasında PARK PEX® kullanılmamalıdır. Ancak kullanımından kaçınılamıyorsa, emzirmeye son verilmelidir.

### Üreme yeteneği/Fertilite

İnsan fertilitesi üzerinde çalışılmamıştır. Pramipeksol hayvan çalışmaları, bir dopamin agonistinden beklendiği şekilde, östrus döngülerini etkilemesi ve dişi fertilitasını azaltmıştır. Ancak bu çalışmalarda erkek fertilitesine yönelik, doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler gösterilmemiştir.

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PARK PEX® araç kullanma ve makine işletme becerilerini önemli ölçüde etkileyebilir.

Halusinasyonlar ya da somnolans oluşabilir.

PARK PEX® 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 ağız yaralanma ya da ölüm riskine atabilecek aktivitelerden (örn. makine çalıştırma) uzak durmaları gerektiği söylenmelidir (bkz. 4.4, 4.5 ve 4.8).

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

Beklenen advers reaksiyonlar

PARK PEX® kullanımı esnasında aşağıdaki advers reaksiyonlar beklenmektedir; anormal rüyalar, amnezi; tıkanırçasına yeme, kompulsif alıveri, hiperseksüalite ve patolojik kumar oynama gibi impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonlara ilişkin davranışsal semptomlar; kalp yetmezliği, konfüzyon, konstipasyon, delüzyon, baş dönmesi, diskinezi, dispne, bitkinlik, halusinasyonlar, baş ağrısı, hıçkırık, hiperkinezi, hiperfaji, hipotansiyon, uygun olmayan antidiüretik hormon salınımı, uykusuzluk, libido bozuklukları, bulantı, paranoya, periferik ödem, pnömoni; kaşıntı, döküntü ve diğer alerjik duyarlılık reaksiyonları; huzursuzluk, somnolans, ani uyku çökmesi, senkop; diplopi, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma dahil görme bozuklukları; kusma, iştah azalması dahil kilo kaybı, kilo artışı.

Pramipeksol verilen toplam 1.923 ve plasebo verilen toplam 1.345 hasta üzerinde yürütülen plasebo kontrollü araştırmaların toplu analizi temelinde, 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.

Liste 1 ve Liste 2'de, Parkinson hastalığı ve huzursuz bacak sendromunda yürütülen plasebo kontrollü klinik araştırmalardaki advers ilaç reaksiyonlarının sıklıkları yer almaktadır. Bu listelerde verilen advers ilaç reaksiyonları, pramipeksol ile tedavi edilen hastaların %0,1 ya da daha fazlasında ortaya çıkan ve pramipeksol alan hastalarda plasebo alanlara göre anlamlı olarak daha sık bildirilmiştir olan, ya da klinik önem taşıdığı kabul edilen olaylardır. Advers ilaç reaksiyonlarının büyük çoğunluğu hafif ile orta dereceli olmuştur, genellikle tedavinin erken dönemlerinde başlamıştır, ve çoğu tedaviye devam edilmesine karşın kaybolma eğilimi göstermiştir.

Advers reaksiyonlar, aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılarak, sistem-organ sınıfları içerisinde sıklık derecesi (reaksiyon geçirmesi beklenen hasta sayısı) başlı başta 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 karşılaştırıldığında daha sık görülen advers ilaç reaksiyonları şunlardır; bulantı, diskinezi, hipotansiyon, baş dönmesi, somnolans, uykusuzluk, konstipasyon, halusinasyon, 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.

#### Liste 1: Parkinson hastalığı

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Pnömoni

#### **Endokrin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Uygun olmayan antidiüretik hormon salınımı<sup>1</sup>

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Anormal rüyalar, impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonlara ilişkin davranışsal semptomlar, konfüzyon, halüsinasyonlar, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Tıkanırçasına yeme<sup>1</sup>, kompulsif alıverişi, delüzyon, hiperfaji<sup>1</sup>, hiperseksüalite, libido bozuklukları, paranoya, patolojik kumar oynama, huzursuzluk, deliryum

Seyrek: Mani

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş dönmesi, diskinezi, somnolans

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Amnezi, hiperkinezi, ani uyku çökmesi, senkop

#### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Diplopi, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma dahil görme bozuklukları

#### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği<sup>1</sup>

#### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hipotansiyon

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Dispne, hıçkırık

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Konstipasyon, kusma

### **Deri ve derialtı dokusu hastalıkları**

Yaygın olmayan: A ırı duyarlılık, ka ıntı, döküntü

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıklar**

Yaygın: Bitkinlik, periferik ödem

### **Ara tırmalar**

Yaygın: tahta azalma dahil kilo kaybı

Yaygın olmayan: Kilo artı 1

<sup>1</sup>Bu yan etki pazarlama sonrası deneyimde gözlenmi tir. %95 kesinlikle sıklık kategorisi yaygın olmayandan daha büyük de ildir, ama daha dü ük olabilir. Bu yan etki pramipeksol ile tedavi edilen 2.762 Parkinson hastasından olu an klinik ara tırma veritabanında bulunmadı ı için kesin bir sıklık tahmini yapılması mümkün de ildir.

Huzursuz bacak sendromunda en yaygın advers reaksiyonlar

Pramipeksol ile tedavi edilen huzursuz bacak sendromu hastalarında en yaygın ( %5) olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları unlardır; Bulantı, ba a rısı, ba dönmesi ve bitkinlik. Bulantı ve bitkinlik, PARK PEX® ile tedavi edilen kadın hastalarda, erkek hastalara kıyasla daha sık bildirilmi tir (sırasıyla %20,8 ve %10,5'e kar ı %6,7 ve %7,3).

### Liste 2: Huzursuz bacak sendromu:

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Pnömoni<sup>1</sup>

#### **Endokrin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Uygun olmayan antidiüretik hormon salınımı<sup>1</sup>

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Anormal rüyalar, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Tıkanıcasına yeme, kompulsif alı veri , hiperseksüalite ve patolojik kumar oynama<sup>1</sup> gibi impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonlara ili kin davranı sal semptomlar; konfüzyon, delüzyon<sup>1</sup>, halusinasyonlar, hiperfaji<sup>1</sup>, libido bozuklukları, paranoya<sup>1</sup>, huzursuzluk, mani<sup>1</sup>, deliryum<sup>1</sup>

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Ba dönmesi, ba a rısı, somnolans

Yaygın olmayan: Amnezi<sup>1</sup>, diskinezi, hiperkinezi<sup>1</sup>, ani uyku çökmesi, senkop

**Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Diplopi, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma dahil görme bozuklukları

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği<sup>1</sup>

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Dispne, hıçkırık

**Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Konstipasyon, kusma

**Deri ve derialtı dokusu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Alerjik duyarlılık, kaşıntı, döküntü

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Bitkinlik

Yaygın olmayan: Periferik ödem

**Ara tırmalar**

Yaygın olmayan: Ağırlık azalması dahil kilo kaybı, kilo artışı

<sup>1</sup>Bu yan etki pazarlama sonrası deneyimde gözlenmiştir. %95 kesinlikle sıklık kategorisi yaygın olmayandan daha büyük deildir, ama daha düşük olabilir. Bu yan etki pramipeksol ile tedavi edilen 1.395 huzursuz bacak sendromu hastasından oluşan klinik ara tırma veritabanında bulunmadığı için kesin bir sıklık tahmini yapılması mümkün değildir.

**Somnolans**

Pramipeksol somnolans ile yaygın ölçüde ili kili, gündüzleri ağırlık somnolans ve ani uyku çökmesi episodlarıyla seyrek ölçüde ili kili bulunmuştur (bkz. 4.4).

**Libido bozuklukları**

PARK PEX® libido bozuklukları (artma ya da azalma) ile seyrek ölçüde ili kili olabilir.

impuls kontrol bozuklukları

PARK PEX® dahil dopamin agonistleri ile tedavi edilen hastalarda, patolojik kumar oynama, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama ya da alıverişi, tıkanırçasına ve kompulsif yeme ortaya çıkabilir (bkz. 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 içerisinde bir impuls kontrol bozukluğuna ilişkin semptomlar ortaya çıkmıştır. Gözlenen belirtiler arasında, patolojik kumar oynama, kompulsif alıverişi, tıkanırçasına yeme ve kompulsif cinsel davranışlar (hiperseksüalite) bulunmaktaydı. Impuls kontrol bozukluklarına yönelik olası bamsız risk faktörleri arasında dopaminerjik ilaçlar ve yüksek dozlarda dopaminerjik tedavi, daha genç yaş (65), evli olmama ve hastanın bildirimine göre ailede kumar davranışları öyküsü bulunmaktaydı.

Kalp yetmezliği

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

#### Üpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık meslek mensuplarının herhangi bir üpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'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<sub>2</sub> ailesi reseptörlerine yüksek bir selektivite ve spesifite ile bağlanır; bunlar arasında D<sub>3</sub> reseptörlerine karşı tercihli bir afinite gösterir ve tam bir intrinsik aktiviteye sahiptir.

Pramipeksol striatumda bulunan dopamin reseptörlerinin uyarılması yoluyla, parkinsondaki motor defisitleri hafifletir. Hayvan çalışmaları pramipeksolün, dopamin sentezi, serbestlenmesi ve çevrim hızını (turnover) inhibe ettiğini göstermiştir.

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

#### Farmakodinamik etkiler

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

Pramipeksol 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 etkinlik ve güvenlilik

Pramipeksol hastalarda 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, e zamanlı levodopa tedavisi almaktaydı ve motor komplikasyonlar geliştirmişti.

Parkinson hastalığının erken ve ileri dönemlerinde yürütülen kontrollü klinik araştırmalarda, pramipeksolün etkinliği yaklaşık altı ay süreyle kalıcı olmuştur. Üç yıldan daha uzun süren açık tasarımlı idame çalışmaları, etkinliğin azalmasına ilişkin veri bulunmamaktadır.

iki yıl süreli, kontrollü, çift-kör bir klinik araştırmada pramipeksol ile başlangıç tedavisi, levodopa ile başlangıç tedavisine kıyasla, motor komplikasyonların ortaya çıkmasını anlamlı olarak geciktirmiş ve olumsuzlarını azaltmıştır. Pramipeksol ile motor komplikasyonlardaki bu gecikme, levodopa ile motor fonksiyonlarda görülen daha büyük düzelme (UPDRS skorundaki ortalama değişim ile ölçüldüğü üzere) ile karşılaştırmalı değerlendirilmelidir. Halusinasyonlar ve somnolansın bütünsel insidansı, pramipeksol grubunda doz artırımı fazında genel olarak daha yüksekti; ancak idame döneminde anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı. 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 çalışmaları sonuçlarının sunulması zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. 4.2).

Huzursuz bacak sendromunda klinik etkililik ve güvenilirlik

Pramipeksolün etkinliği, plasebo kontrollü dört ara tırma kapsamında, orta dereceli ile çok iddetli huzursuz bacak sendromu olan yaklaşık 1.000 hasta üzerinde değerlendirilmiştir.

Huzursuz Bacak Sendromu Derecelendirme Skalası (IRLS) ve Global Klinik Düzeltme Zelenimi (CGI-I)'da ba langıca göre ortalama değeri, birincil etkinlik 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 gözlemlendi. On iki haftalık tedaviden sonra, ba langıç dönemindeki IRLS skoru, plasebo ile 23,5'ten 14,1 puana, pramipeksol ile (dozlar kombine edilmiş) 23,4'ten 9,4'e düzeltme gösterdi. Uyarlanma ortalama farklılık -4,3 puan oldu (%95 GA: -6,4 - -2,1 puan, p değeri < 0,0001). CGI-I yanıt verici hasta oranları (düzelme fazla, düzelme çok fazla), plasebo ve pramipeksol için, sırasıyla %51,2 ve %72,0 oldu (%20 farklılık, %95 GA: %8,1 - %31,8, p < 0,0005). Etkinlik, tedavinin ilk haftasından sonra, günde 0,125 mg tuz (0,088 mg baz) ile gözlemlendi.

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 ara tırmada değerlendirilmiştir. Yirmi altı haftalık tedaviden sonra IRLS total skorunda, pramipeksol ve plasebo gruplarında, sırasıyla 13,7 ve 11,1 puanlık uyarlanma ortalama azalma vardı. Bu değerler, -2,6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama tedavi farklılığına karşılık gelmektedir (p = 0,008). CGI-I yanıt verici hasta oranları (düzelme fazla, düzelme çok fazla), plasebo ve pramipeksol grupları için, sırasıyla %50,3 (80/159) ve %68,5 (111/162) oldu (p = 0,001). Bu değerler 6 hastalık bir tedavi edilmesi 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 çalışmaları sonuçlarının sunulması zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. 4.2).

Tourette hastalığında klinik etkililik ve güvenilirlik

Tourette hastalığı olan 6-17 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda pramipeksolün etkinliği (0,0625-0,5 mg/gün), 6 hafta süreli, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü, esnek dozlu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Toplam 63 hasta randomize edildi (43 pramipeksol, 20 plaseboya). Birincil sonlanım noktası, Yale Global Tik İddeti Skalası (YGTSS)'nin Total Tik Skoru (TTS)'de ba langıç dönemine göre değeri idi. Pramipeksol ile plaseboya kıyasla, ne birincil sonlanım noktası için ne de ikincil etkinlik sonlanım noktalarının herhangi biri için (YGTSS total skoru, Hastanın Global Düzeltme Zelenimi (PGI-I), Global Klinik Düzeltme Zelenimi (CGI-I) ve Global Klinik Hastalık İddeti Zelenimi (CGI-S)) farklılık gözlemlenmedi. Pramipeksol grubundaki hastaların en az %5'inde ortaya çıkan ve pramipeksol ile tedavi edilen hastalarda plasebo alanlara göre daha

sık gözlenen advers olaylar unlardı; baş ağrısı (%27,9, plasebo %25,0), somnolans (%7,0, plasebo %5,0), bulantı (%18,6, plasebo %10,0), kusma (%11,6, plasebo %0,0), üst abdominal ağrı (%7,0, plasebo %5,0), ortostatik hipotansiyon (%9,3, plasebo %5,0), miyalji (%9,3, plasebo %5,0), uyku bozukluğu (%7,0, plasebo %0,0), dispne (%7,0, plasebo %0,0), ve üst solunum yolu enfeksiyonu (%7,0, plasebo %5,0). Pramipeksol almakta olan hastalarda çalgıma ilacının kesilmesiyle sonuçlanan diğer önemli advers olaylar, konfüzyonel durum, konuma bozukluğu ve klinik tablonun ağırlaşması oldu (bkz. 4.2).

## 5.2 Farmakokinetik 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 emilim miktarını azaltmaz, ancak emilim hızını azaltır. Pramipeksol lineer kinetik gösterir ve plazma düzeylerindeki hastalar arası varyasyon düşüktür.

### 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 de i memi halde böbrek yolundan atılması, majör eliminasyon yoludur. <sup>14</sup>C ile işaretli bir dozun yaklaşık %90'ı böbrekler ile atılırken, feçeste %2'den az bulunur. Pramipeksolün total klerensi 500 mL/dk civarında ve renal klerensi ise 400 mL/dk civarındadır. Eliminasyon yarı ömrü (t<sub>1/2</sub>), gençlerdeki 8 saatten, yaşlılarda 12 saate kadar değişmektedir.

### Dozrusallık/Dozrusal olmayan durum:

Pramipeksol dozrusal bir farmakokinetik profil gösterir.

## 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 yetmezli i:

Pramipeksolün eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına ba ımlıdır ve kreatinin klerensiyle sıkı bir ekilde ili kilidir.

Böbrek yetmezli i olan hastalarda yürütülen bir farmakokinetik çalı ma temelinde, kreatinin klerensi 50 mL/dak'nın üzerinde olan Parkinson hastalarında ve kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın üzerinde olan huzursuz bacak sendromu hastalarında günlük dozun azaltılması gerekli de ildir (ayrıntılı bilgi için bkz. 4.2).

Karaci er yetmezli i:

Karaci er yetmezli inin pramipeksol farmakokineti i üzerindeki potansiyel etkisi incelenmemi tir. Ancak, karaci er yetmezli i olan hastalarda doz azaltımının gerekli oldu u dü ünülmemektedir, çünkü emilen etkin maddenin yakla ık %90'ı böbrekler yoluyla atılmaktadır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Tekrarlı doz toksisite çalı malarında pramipeksolün esas olarak merkezi sinir sisteminde ve di i üreme sisteminde, muhtemelen pramipeksolün abartılı bir farmakodinamik etkisinden kaynaklanan, fonksiyonel etkiler olu turdu u gösterilmi tir.

Mini-domuzlarda, diyastolik ve sistolik basınçlar ve kalp hızında dü ü ler kaydedilmi ; maymunlarda da hipotansif etkiye e ilim oldu u açı a çıkarılmı tir.

Pramipeksolün reproduktif fonksiyonlar üzerindeki olası etkileri sıçanlar ve tav anlar üzerinde ara tırılmı tir. Pramipeksol sıçanlarda ve tav anlarda teratojenik de ildi, ama sıçanlarda maternotoksik dozlarda embriyotoksik etki göstermi tir. Hayvan türlerinin seçimi ve ara tırılan parametrelerin kısıtlı olması nedeniyle, pramipeksolün gebelik ve erkek fertilitesi üzerindeki advers etkileri tam olarak aydınlatılmamı tir.

Sıçanlarda cinsel geli mede gecikme gözlenmi tir (prepusyumun separasyonu ve vajinanın açılması). Bu durumun insanlarla olan ilintisi bilinmemektedir.

Pramipeksol genotoksik de ildir. Bir karsinogenisite çalı masında, erkek sıçanlarda geli en Leydig hücresi hiperplazisi ve adenomalar, pramipeksolün prolaktini inhibe edici etkisi ile açıklanmı tir. Bu bulgunun insanlar için klinik geçerlili i bulunmamaktadır. Bu çalı mada aynı zamanda, 2mg/kg ve daha yüksek dozlarda pramipeksolün (tuz formu), albino sıçanlarda retina dejenerasyonu ile ili kili oldu u bulunmu tur. Söz konusu bu bulgu, ne pigmente sıçanlarda, ne 2 yıllık bir albino fareler karsinogenisite çalı masında, ne de ara tırılan di er türlerde gözlenmi tir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Niasta 1500

Mannitol

Mikrokristalin selüloz

Povidon

Talk

Magnezyum stearat

Saf tırlı su\*

Etil alkol % 96\*

\* Granülasyon işleminde kullanılan çözücüler, üretim esnasında uçarlar ve bitmiş üründe bulunmazlar.

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

PARK PEX® 1.0 mg Tablet'in raf ömrü 36 aydır.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30 °C'nin altında saklanmalıdır.

Nemden korumak için orijinal kutusu içerisinde saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

PARK PEX® 1,0 mg Tablet, Alüminyum-alüminyum folyo blister ambalajlarda 30 ve 100 tablet içerir.

### **6.6 Beheri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

GENERCA İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Maslak-Sarıyer/ İSTANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

220/15

**9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLENME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 30.07.2009

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜBÜN YENİLENME TARİHİ**

-