

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAMİPEX 0.25 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet, 0,18 mg pramipeksol eşdeğer, 0,25 mg pramipeksol dihidroklorür monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

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

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz, oblong çentikli tabletler

Tabletler birbirine eşit iki yarıya bölünebilir niteliktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

RAMİPEX erişkinlerde idiyopatik Parkinson hastalığındaki bulgu ve belirtilerin tedavisinde endikedir. Tek başına (birlikte levodopa olmaksızın) kullanılabilir ya da hastalığın seyri içinde, geç evrelere doğru, levodopanin 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.

RAMİPEX 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

Parkinson hastalığı

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.

| RAMİPEX 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 |

RAMİPEX Tablet çentikli olup, iki eşit parçaya bölünebilir niteliktedir. Böylece yukarıdaki şemada yer alan 0,125 mg'lık doz, 0,25 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 (tuz) 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 artırım sırasında, etkililik günde 1,5 mg tuz dozuna başlanıldığında gözlenmiştir (1,1 mg baz). Daha ileri doz ayarlamaları, klinik yanıt ve advers reaksiyon oluşumu temelinde 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. RAMİPEX ile gerek doz artırım 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 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).

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 RAMİPEX 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 RAMİPEX tablet 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 RAMİPEX dozu, kreatinin klerensindeki azalma ile aynı oranda azaltılır; örn., eğer kreatinin klerensi %30 azalır ise, günlük RAMİPEX dozu da %30 oranında azaltılır. 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 böbrek yoluyla atılmaktadır. Ancak, karaciğer yetmezliğinin RAMİPEX farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkisi incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

RAMİPEX'in 18 yaşından küçük çocuklardaki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. RAMİPEX'in Parkinson hastalığında pediyatrik popülasyona ilişkin bir kullanım alanı bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

RAMİPEX'in eliminasyon yarı ömrü, yaşlılarda daha uzundur (bkz. Bölüm 5.2).

Huzursuz bacak sendromu (HBS)

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen RAMİPEX 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).

| RAMİPEX 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:

HBS'nun tedavisindeki günlük doz 0,75 mg tuzu (0,54 mg baz) geçmeyeceği için, RAMİPEX, 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 bağlıdır. Kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın üzerinde olan hastalarda günlük dozun azaltılması gerekli değildir.

Hemodiyaliz hastalarında ya da şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda RAMİPEX 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 RAMİPEX kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

RAMİPEX'in 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 RAMİPEX kullanımı önerilmemektedir. Bu hastalıktaki negatif yarar-risk

dengesi nedeniyle, RAMİPEX, 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 RAMİPEX 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, RAMİPEX’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 plörototonus da (Pisa Sendromu) dahil olmak üzere nadiren aksiyel distoni bildirilmiştir. Distoni, Parkinson hastalığının bir semptomu olabilese 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. Günlük yaşam aktiviteleri esnasında ani uyku çökmesi yaygın olmayan sıklıkta bildirilmiştir; bu durum, bazı olgularda farkında olmaksızın ya da uyarıcı belirtiler bulunmaksızın ortaya çıkabilir. Hastalar bu konu hakkında bilgilendirilmeli ve RAMİPEX tedavisi sırasında araba kullanırken ya da makine çalıştırırken dikkatli olmaları söylenmelidir. Somnolans ve/veya ani uyku çökmesi episodları 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 yönüyle düzenli bir şekilde izlenmelidir. Hastalar ve hastaların bakım ve tedavisiyle ilgilenen kişiler, RAMİPEX dahil dopamin

agonistleriyle tedavi edilen hastalarda, patolojik kumar oynama, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama ya da alışveriş, aşırı 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 gündeme getirilmelidir.

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, dozazaltılması/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).

Huzursuz bacak sendromunda artış

Literatürdeki raporlar, huzursuz bacak sendromunda dopaminerjik ilaçlarla tedavinin, hastalığın artmasıyla sonuçlanabileceğine işaret etmektedir. Hastalığın artması ifadesiyle, semptomların akşamları daha erken bir zamanda başlaması (hatta öğleden sonra), semptomlarda artış ve semptomların diğer ekstremiteleri de tutacak şekilde yayılması belirtilmektedir. Hastalıkta artış olayı, kontrollü bir klinik araştırmada, 26 hafta boyunca özel olarak incelenmiştir. Hastalıktaki artış, pramipeksol grubundaki hastaların (N = 152) %11,8'inde, plasebo grubundaki hastaların (N = 149) ise %9,4'ünde ortaya çıkmıştır. Artışa kadar geçen sürenin Kaplan-Meier analizinde, pramipeksol ile plasebo grupları arasında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir.

RAMİPEX, 60 mg mannitol içermektedir, ancak bu miktar herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

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. 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 yolağı inhibitörleri/yarışmacıları

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 yolağını inhibe eden, ya da bu yol ile elimine olan ilaçlar pramipeksol ile etkileşebilir ve pramipeksol klerensinde azalmaya yol açabilirler. Bu ilaçlar RAMİPEX ile birlikte uygulandığında, pramipeksol dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Levodopa ile kombinasyon

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

Additif 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

Eğer antagonistik etkiler bekleniyorsa, antipsikotik ilaçların pramipeksol ile birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 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

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).

RAMİPEX 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, laktasyon inhibisyonu beklenmektedir. Pramipeksolün kadınlarda süte geçip geçmediği üzerinde çalışılmamıştır. Sıçanlarda etkin maddeye ait radyoaktivitenin sütteki konsantrasyonu, plazmadakinden daha yüksektir.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsan fertilitesi üzerinde çalışma yapılmamıştır. Pramipeksol hayvan çalışmalarında, bir dopamin agonistinden beklendiği şekilde, östrus döngülerini etkilemiş 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

RAMİPEX araç kullanma ve makine işletme becerilerini önemli ölçüde etkileyebilir.

Halusinasyonlar ya da somnolans oluşabilir.

RAMİPEX 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

Beklenen advers reaksiyonlar

RAMİPEX kullanımı esnasında aşağıdaki advers reaksiyonlar beklenmektedir; anormal rüyalar, amnezi; tıkanırçasına yeme, kompulsif alışveriş, hiperseksüalite ve patolojik kumar oynama gibi impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonlara ilişkin davranışsal semptomlar; kalp yetmezliği, konfüzyon, konstipasyon, deliryum, delüzyon, baş dönmesi, diskinezi, dispne, bitkinlik, halüsinasyonlar, baş ağrısı, hıçkırık, hiperkinezi, hiperfaji, hipotansiyon, uygun olmayan antidiüretik hormon salımı, uykusuzluk, libido bozuklukları, mani, bulantı, paranoya, periferik ödem, pnömoni; kaşıntı, döküntü ve diğer aşırı 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 araştırmalarını 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.

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 bildirilmiş olan, ya da klinik önem taşıdığı kabul edilen olaylardır. Advers ilaç reaksiyonlarının büyük çoğunluğu hafif ile orta dereceli olmuş, genellikle tedavinin erken dönemlerinde başlamış 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) başlığı altında listelenmiştir:

| | |
|----------------|---------------------------------|
| Çok yaygın | $\geq 1/10$ |
| Yaygın | $\geq 1/100$ ilâ $< 1/10$ |
| Yaygın olmayan | $\geq 1/1.000$ ilâ $< 1/100$ |
| Seyrek | $\geq 1/10.000$ 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 ($\geq 5\%$) 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.

Liste 1: Parkinson hastalığı:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Pnömoni

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan: Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı¹

Psikiyatrik hastalıklar

| | |
|-----------------|---|
| Yaygın: | Anormal rüyalar, impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonlara ilişkin davranışsal semptomlar, konfüzyon, halüsinasyonlar, uykusuzluk |
| Yaygın olmayan: | Tıkanırcasına yeme ¹ , kompulsif alışveriş, delüzyon, hiperfaji ¹ , 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 ¹ |
|-----------------|------------------------------|

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: | Aşırı duyarlılık, kaşıntı, döküntü |
|-----------------|------------------------------------|

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

| | |
|---------|---------------------------|
| Yaygın: | Bitkinlik, periferik ödem |
|---------|---------------------------|

Araştırmalar

| | |
|-----------------|---------------------------------|
| Yaygın: | İştahta azalma dahil kilo kaybı |
| Yaygın olmayan: | 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 veritabanında 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, RAMİPEX ile tedavi edilen kadın hastalarda, erkek hastalara kıyasla daha sık bildirilmiştir (sırasıyla %20,8 ve %10,5'e karşı %6,7 ve %7,3).

Liste 2: Huzursuz bacak sendromu:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Pnömoni¹

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan: Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı¹

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Anormal rüyalar, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Tıkanırcasına yeme, kompulsif alışveriş, hiperseksüalite ve patolojik kumar oynama¹ gibi impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonlara ilişkin davranışsal semptomlar; konfüzyon, delüzyon¹, halüsinasyonlar, hiperfaji¹, libido bozuklukları, paranoya¹, huzursuzluk, mani¹, deliryum¹

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans

Yaygın olmayan: Amnezi¹, diskinezi, hiperkinezi¹, ani uyku çökmesi, senkop

Göz hastalıkları

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

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği¹

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: Aşırı duyarlılık, kaşıntı, döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Bitkinlik

Yaygın olmayan: Periferik ödem

Araştırmalar

Yaygın olmayan: İştah azalması 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 veritabanında bulunmadığı için kesin bir sıklık tahmini yapılması mümkün değildir.

Somnolans

Pramipeksol somnolans ile yaygın ölçüde ilişkili, gündüzleri aşırı somnolans ve ani uyku çökmesi episodlarıyla seyrek ölçüde ilişkili bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Libido bozuklukları

RAMİPEX libido bozuklukları (artma ya da azalma) ile seyrek ölçüde ilişkili olabilir.

İmpuls kontrol bozuklukları

RAMİPEX dahil dopamin agonistleri ile tedavi edilen hastalarda, patolojik kumar oynama, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama ya da alışveriş, tıkanırcasına yeme 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 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 ilişkiliydi (gözlenen risk oranı 1,86; %95 GA, 1,21-2,85).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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 D₂ ailesi reseptörlerine yüksek bir selektivite ve spesifite ile bağlanır; bunlar arasında D₃ reseptörlerine karşı tercihlili 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, serbestlenmesi ve çevrim hızını (turnover) inhibe ettiği gösterilmiştir.

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 etkililik ve güvenilirlik

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, 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 veri 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 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 çalışma sonuçlarının sunulması zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

Huzursuz bacak sendromunda klinik etkililik ve güvenilirlik

Pramipeksolün etkililiği, plasebo kontrollü dört araştırma kapsamında, orta dereceli ile çok şiddetli 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 gözlemlendi. 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 gösterdi. Uyarlanmış ortalama farklılık -4,3 puan oldu (%95 GA: -6,4 - -2,1 puan, p değeri < 0.0001). CGI-I yanıt verici hasta oranları (düzelme, çok fazla düzelme), plasebo ve pramipeksol için, sırasıyla %51,2 ve %72 oldu (%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 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 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 hasta oranları (düzeltme fazla, düzeltme 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 çalışma sonuçlarının sunulması zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

Tourette hastalığında klinik etkililik ve güvenilirlik

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 edildi (43 pramipeksol, 20 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 etkinlik sonlanım noktalarının herhangi biri için (YGTSS total skoru, Hastanın Global Düzeltme İzlenimi (PGI-I), Global Klinik Düzeltme İzlenimi (CGI-I) ve Global Klinik Hastalık Şiddeti İzlenimi (CGI-S)) 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 şunlardı: 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 kesilmesiyle sonuçlanan diğer önemli advers olaylar, konfüzyonel durum, konuşma bozukluğu ve klinik tablonun ağırlaşması olmuştu (bkz. Bölüm 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 düzeylerinde 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 değişmemiş halde böbrek yolundan atılması, majör eliminasyon yoludur. ¹⁴C 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_{1/2}), gençlerdeki 8 saatten, yaşlılarda 12 saate kadar değişmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Pramipeksol doğrusal 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 yetmezliği:

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

Böbrek yetmezliği olan hastalarda yürütölen bir farmakokinetik çalışma temelinde, kreatinin klerensi 50 mL/dk'nın üzerinde olan Parkinson hastalarında ve 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 düşünölmemektedir, 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 basınçlar ve kalp hızında düşöşler kaydedilmiş; maymunlarda da hipotansif etkiye eğilim olduğu açığa çıkarılmıştır.

Pramipeksolün reproduktif 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 (prepusyumun separasyonu ve vajinanın açılması). Bu durumun insanlarla olan ilintisi bilinmemektedir.

Pramipeksol genotoksik değildir. Bir karsinogenisite 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 karsinogenisite çalışmasında, ne de araştırılan diğer türlerde gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası

Mannitol

Povidon

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 veya 100 tablet içeren blister ambalajlarda.

6.6 Beşeri 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

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah.

Basın Ekspres Cad. No:1

34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

230/3

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.03.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ