KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOPALEVO 50 mg/12,5 mg/200 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Levodopa	50 mg
Karbidopa	12,5 mg
Entakapon	200 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz Sodyum	9,1 mg
Laktoz Monohidrat	118,4 mg
Gliserin	0,6875 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet
Kahverengimsi kırmızı renkli, yuvarlak, bikonveks, bir tarafında "50" baskılı olan diğer tarafı düz film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DOPALEVO, Parkinson hastalığının ve Levodopa dozunun etkisinin geçmeye başladığı dönemlerde kötüleşme gözlenen hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji
Her DOPALEVO tableti, besinlerle birlikte ya da onlardan ayrı olarak, oral yoldan alınmalıdır. (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bir tablet bir tedavi dozu içerir ve tabletler her zaman tam tablet olarak bölünmeden uygulanmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi :

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Optimum DOPALEVO günlük dozu, her hastada dikkatli bir titrasyon yoluyla belirlenmelidir. Günlük DOPALEVO dozu, tercih edilen mevcut DOPALEVO tablet dozajlarından biri

(50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg, 150/37,5/200 mg, 175/43,75/200 mg ya da 200/50/200 mg levodopa/karbidopa/entakapon) kullanılarak optimize edilmelidir.

Hastalara, her tablet dozunun uygulanmasında yalnızca tek bir DOPALEVO tableti almaları gerektiği anlatılmalıdır. Toplam 200 mg üzerinde karbidopa günlük dozuyla ilgili deneyim sınırlıdır, ancak bir günde 70-100 mg düzeyinden daha az karbidopa alan hastalarda bulantı ve kusmanın yaşanma olasılığı yüksektir. Önerilen maksimum günlük entakapon dozu 2000 mg olduğundan maksimum DOPALEVO dozu, DOPALEVO 50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg ve 150/37,5/200 mg film kaplı tabletler için günde 10 tablettir. On (10) tablet DOPALEVO 150/37,5/200 mg günde 375 mg karbidopaya eşittir. Buna göre karbidopanın maksimum önerilen günlük doz olan 375 mg olarak kullanılması gerektiğinde, DOPALEVO 175/43,75/200 mg maksimum günlük dozu günde 8 tablet, 200/50/200 mg'm maksimum günlük dozu günde 7 tablettir.

DOPALEVO tedavisi esnasında uygulanacak günlük maksimum levodopa dozu 1500 mg'ı aşmamalıdır.

DOPALEVO Tedavisine Başlangıç

Levodopa/Dopa dekarboksilaz inhibitörü (DDK) (karbidopa ya da benserazid) preparatları ve Entakapon tabletleri alan hastalar DOPALEVO uygulamasına nasıl aktarılır:

DOPALEVO genellikle, karşılık gelen standart salımlı levodopa/DDK inhibitörü ve entakapon dozları verilerek tedavi edilmekte olan hastalarda kullanıma yöneliktir.

Levodopa/karbidopada olduğu gibi, seçici olmayan monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri DOPALEVO ile birlikte kullanım için kontrendikedir. DOPALEVO tedavisine başlanmadan en az iki hafta önce bu inhibitörler kesilmelidir. DOPALEVO, MAO tip B için seçicilik özelliğine sahip olan MAO inhibitörlerinin (Örneğin selejilin HCl) üreticileri tarafından önerilen dozlanyla eş zamanlı olarak uygulanabilir.

a) Halen DOPALEVO tablet dozuna eşit dozlarda entakapon ve standart salımlı levodopa/karbidopa ile tedavi edilen hastalar doğrudan doğruya karşılık gelen DOPALEVO tablet uygulamasına aktarılabilirler.

Levodopa/Karbidopa	**Entakapon**	**Eşdeğeri DOPALEVO**
50/12,5 mg	200 mg	50/12,5/200 mg
100/25 mg	200 mg	100/25/200 mg
150/37,5 mg	200 mg	150/37,5/200 mg
175/43,75 mg	200 mg	175/43,75/200 mg
200/50 mg	200 mg	200/50/200 mg

b) Halen 50/12,5/200 mg (ya da 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg, 150/37,5/200 mg, 175/43,75/200 mg ya da 200/50/200 mg) DOPALEVO tabletine eşit

olmayan dozlarda standart salımlı levodopa/karbidopa ve entakapon ile tedavi edilen hastalarda DOPALEVO uygulamasına başlanırken, optimum klinik yanıtın alınabilmesi için DOPALEVO dozu dikkatli bir biçimde titre edilmelidir. DOPALEVO dozu, başlangıçta, o zamana kadar kullanılmakta olan günlük toplam levodopa dozuna olabildiğince yakın olacak biçimde ayarlanmalıdır.

c) Halen standart salımlı levodopa/benserazid ve entakapon ile tedavi edilen hastalarda DOPALEVO uygulamasına başlanırken, bir önceki gece levodopa/benserazid dozuna son verilir ve ertesi sabah DOPALEVO uygulamasına başlanır. Aynı miktarda ya da biraz daha yüksek (%5-10) levodopa sağlayacak bir DOPALEVO dozu ile başlanmalıdır.

Halen Entakapon ile tedavi edilmeyen hastalar DOPALEVO uygulamasına nasıl aktarılır:
Levodopa/karbidopa ile olduğu gibi, seçici olmayan monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri DOPALEVO ile birlikte kullanım için kontrendikedir. DOPALEVO tedavisine başlanmadan en az iki hafta önce bu inhibitörler kesilmelidir. DOPALEVO, MAO tip B için seçicilik özelliğine sahip olan MAO inhibitörlerinin (örneğin selejilin HCl) üreticileri tarafından önerilen dozlanyla eş zamanlı olarak uygulanabilir.

Parkinson hastalığı ve doz sonu motor dalgalanmaları olan ve uygulanmakta olan standart salımlı levodopa/DDK inhibitörü tedavisiyle stabilize edilemeyen hastalarda, DOPALEVO, mevcut tedaviye karşılık gelen dozlarda başlanabilir. Ancak diskinezisi olan veya günlük levodopa dozu 800 mg üzerinde olan hastalarda levodopa/DDK inhibitörü tedavisinden DOPALEVO'ya direk geçiş önerilmez. Bu tür hastalarda, DOPALEVO'ya geçilmeden önce, entakapon tedavisi (entakapon tablet) ayrı bir medikasyon olarak kullanılmalı ve gerekirse, levodopa dozları ayarlanmalıdır.

Entakapon, levodopanın etkilerini artırır. Dolayısıyla, özellikle diskinezili hastalarda, DOPALEVO tedavisine başlandıktan sonraki ilk günlerden ilk haftalara kadar değişen bir süre içerisinde levodopa dozajının %10-30 oranında azaltılması gerekebilir. Günlük levodopa dozu, hastanın klinik durumuna göre doz uygulama aralıkları uzatılarak ve/veya doz başına levodopa miktarı düşürülerek azaltılabilir.

Tedavinin seyri sırasında dozajın ayarlanması

Daha fazla levodopa gerekli olduğunda, Pozoloji bölümünde sözü edilen doz önerileri çerçevesi içinde, dozların sıklığında bir artışa gidilmesi ve/veya alternatif bir DOPALEVO dozajı kullanılması düşünülmelidir.

Daha az levodopa gerektiğinde, dozlar arasındaki sürenin uzatılmasıyla uygulama sıklığı azaltılarak ya da bir uygulamadaki DOPALEVO dozajı düşürülerek günlük toplam DOPALEVO dozu azaltılmalıdır.

DOPALEVO tablet uygulamasıyla birlikte bir başka levodopa ürününün daha kullanılıyor olması durumunda maksimum doz önerilerine uyulmalıdır.

DOPALEVO tedavisine son verilmesi

Eğer DOPALEVO tedavisine (levodopa/karbidopa/entakapon) son verilir ve hasta entakapon olmaksızın levodopa/DDK inhibitörü tedavisine aktarılırsa, Parkinson belirtilerinin yeterli düzeyde kontrol altına alınabilmesini sağlamak için, özellikle levodopa başta olmak üzere, diğer anti-Parkinson tedavilerinin dozlarının ayarlanması gerekir. (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyanları ve önlemleri, rabdomiyoliz)

Uygulama şekli :
Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda levodopa ve karbidopa farmakokinetiği üzerine bildirilmiş herhangi bir özgül çalışma yoktur. Bundan dolayı, DOPALEVO tedavisi, diyaliz uygulananlar dahil şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özellikler). Renal hasar entakapon farmakokinetiğini etkilemez.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalara DOPALEVO uygulanırken dikkatli olunması önerilir. Doz azaltımı gerekebilir. (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler). Şiddetli karaciğer yetmezliği durumunda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:
DOPALEVO'nun 18 yaşından küçük çocuklarda (çocuklar ve adölesanlar) güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir. Başka veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalar için herhangi bir DOPALEVO dozaj ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Levodopa, karbidopa veya entakapon ya da formülasyonda bulunan katkı maddelerinden herhangi birine karşı bilinen bir aşırı duyarlılık.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Dar açılı glokom
- Feokromositoma.
- DOPALEVO ile seçici olmayan monoamin oksidaz (MAO-A ve MAO-B) inhibitörlerinin (örneğin fenelzin, tranilsipromin) birlikte kullanımı kontrendikedir.
- Seçici bir MAO-A inhibitörü ve seçici bir MAO-B inhibitörünün DOPALEVO ile birlikte kullanımda kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri, diğer antiparkinson ilaçlar). DOPALEVO tedavisine başlanmadan en az iki hafta önce bu inhibitörler kesilmelidir.
- Önceden var olan Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) ve/veya non-travmatik rabdomiyoliz öyküsü durumunda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DOPALEVO, ilaca bağlı ekstrapiramidal reaksiyonların tedavisinde önerilmemektedir.

DOPALEVO tedavisi, iskemik kalp hastalığı, şiddetli kardiyovasküler ya da pulmoner hastalığı olan hastalara, bronşiyal astımı olan, renal, hepatik ya da endokrin hastalığı olan ya da peptik ülser hastalığı öyküsü ya da konvülsiyon öyküsü olan hastalara dikkatli bir biçimde uygulanmalıdır.

Miyokard infarktüsü öyküsü olan ve rezidüel atriyal nodal ya da ventriküler aritmisi bulunan hastalara levodopa tedavisi uygulanırken dikkat edilmelidir. Bu tür hastalarda, başlangıçtaki doz ayarlama dönemi boyunca kardiyak fonksiyon özel bir dikkatle izlenmelidir.

DOPALEVO ile tedavi edilen bütün hastalar, mental değişiklikler (halüsinasyonlar ve psikozlar gibi), intihar eğilimleri ile birlikte olan depresyon ve diğer ciddi antisosyal davranışları geliştirme olasılığına karşı dikkatle izlenmelidir. Halen ya da geçmişte psikozu olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Dopamin reseptör bloke edici özellikler taşıyan antipsikotikler, özellikle de D_2 reseptör antagonistleri eş zamanlı olarak uygulanırken dikkatli davranılmalı ve hasta DOPALEVO'nun anti-Parkinson etkilerinin kaybı ihtimali ya da Parkinson belirtilerinin kötüleşmesi açısından dikkatle gözlenmelidir.

Kronik geniş açılı glokomu olan hastaların DOPALEVO ile tedavisinde dikkatli olunmalı ve intra-oküler basınçların iyi kontrol edilmesi sağlanmalı, basınç değişikliklerine karşı hastalar dikkatli bir biçimde izlenmelidir.

DOPALEVO ortostatik hipotansiyon başlatabilir. Bu nedenle DOPALEVO, ortostatik hipotansiyona neden olabilecek diğer ilaçları kullanmakta olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

Entakapon, levodopa ile birlikte uygulandığında, Parkinson hastalığı olanlarda uyku hali ve aniden başlayan uyuklama epizotları ile ilişkilendirilmektedir ve bu nedenle araç sürerken ya da makine kullanırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler).

Klinik çalışmalarda, entakapon ve dopamin agonistleri (örneğin bromokriptin), selejilin ya da amantadin uygulanan hastalarda, bu kombinasyonla birlikte plasebo verilen hastalara kıyasla daha sık olarak diskinezi gibi istenmeyen dopaminerjik etkiler görülmüştür. Halen entakapon ile tedavi edilmeyen bir hasta DOPALEVO tedavisine alınacağı zaman diğer anti-Parkinson ilaçların dozlarında bir ayarlama yapılması gerekebilir.

Nöroleptik malign sendrom (NMS) ya da diskineziye bağlı gelişen rabdomiyoliz Parkinson hastalığı olan hastalarda nadiren gözlemlenmiştir. Entakapon tedavisi ile izole rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Kapsamında rabdomiyoliz ve hiperterminin de bulunduğu NMS, motor semptomlar (rijidite, miyoklonus, tremor), mental durum değişiklikleri (Örneğin ajitasyon, konfüzyon, koma), hipertermi, otonom disfonksiyon (taşikardi, labil kan basıncı) ve serum kreatin fosfokinaz düzeyinde yükselme ile karakterize edilir. Her bir olguda bu belirti ve/veya bulguların yalnızca bir kısmı ortaya çıkmış olabilir. NMS'nin uygun biçimde tedavi edilebilmesi için erken tanı önemlidir. Anti-Parkinson ilaçların aniden kesilmesiyle birlikte

NMS'ye benzeyen, kas rijiditesi, vücut sıcaklığı artışı, mental değişiklikler ve serum kreatinin fosfokinaz düzeyinin yükselişi gibi belirti ve bulgular veren bir sendrom bildirilmiştir. Özellikle entakaponun ani olarak azaltılmasından ya da kesilmesinden sonra izole NMS vakaları bildirilmiştir.

Gerekli görüldüğünde DOPALEVO veya diğer dopaminerjik tedaviler yavaşça kesilmelidir ve DOPALEVO'nun yavaşça kesilmesine rağmen belirti ve/veya semptomlar ortaya çıkarsa, levodopa dozunu yükseltmek gerekebilir.

Hekimler, hastalarının DOPALEVO'dan entakapon içermeyen bir levodopa/DDK inhibitörü tedavisine geçmelerine karar verirken dikkatli olmalıdır. Gerekli görüldüğünde DOPALEVO veya diğer dopaminerjik tedaviler yavaşça kesilmelidir ve DOPALEVO'nun yavaşça kesilmesine rağmen belirti ve/veya semptomlar ortaya çıkarsa, levodopa dozunu yükseltmek gerekebilir.

Eğer genel anestezi verilmesi gerekli olursa, hastaya ağız yoluyla sıvı ve ilaç alımına izin verildiği sürece DOPALEVO tedavisine devam edilebilir. Eğer tedavinin geçici bir süre durdurulması gerekirse, oral yoldan ilaç alımına başlanabileceği ilk andan itibaren daha önceki günlük dozun aynısıyla DOPALEVO tedavisine yeniden başlanabilir.

Uzun süreli DOPALEVO tedavisi sırasında hepatik, hematopoietik, kardiyovasküler ve renal fonksiyonların periyodik olarak değerlendirilmesi önerilir.

Diyare görülen hastalarda, olası aşırı vücut ağırlığı kaybını önlemek amacıyla ağırlık takibi önerilir. DOPALEVO ile ilişkili olduğundan şüphelenilen uzamış ya da inatçı diyare bir kolit belirtisi olabilir. Uzamış ya da inatçı diyare durumunda ilaç bırakılmalı, uygun tıbbi tedavi ve incelemeler yapılmalıdır.

Kısa bir süreç içerisinde ilerleyici anoreksia, asteni ve kilo kaybı yaşayan hastaların karaciğer fonksiyonlarını da içeren bir genel medikal değerlendirilmeden geçirilmeleri düşünülmelidir.

Hastalar dürtü kontrol bozuklukları gelişimi açısından düzenli olarak takip edilmelidir. Hastalar ve bakıcıları, dopamin agonistleri ve/veya DOPALEVO'nun da dahil olduğu levodopa içeren dopaminerjik tedaviler ile tedavi gören hastalarda dürtü kontrol bozukluklarının, patolojik kumar oynama, artmış libido, hiperseksüalite, kompulsif para harcama veya satın alma, aşırı yeme ve kompulsif yemeyi içeren davranışsal semptomları konusunda uyarılmalıdır. Bu tip semptomlar gelişirse tedavi gözden geçirilmelidir.

Üriner ketonu test etmek üzere batırma çubuğu kullanılıyorsa, Levodopa/karbidopa yalancı pozitif sonuç elde edilmesine neden olabilir ve bu reaksiyon idrar örneğinin kaynatılmasıyla değişmez. Glukoz oksidaz yöntemlerinin kullanılması glikozüri yönünden yalancı negatif sonuçlar elde edilmesine neden olabilir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

Bu tıbbi ürün içeriğinde gliserin ihtiva eder. Gliserin miktarı nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

DOPALEVO tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer anti-Parkinson ilaçlar ile etkileşimler:

Bugüne kadar, standart anti-Parkinson ilaçların DOPALEVO tedavisi ile birlikte kullanımını engelleyecek etkileşimlere dair belirtiler görülmemiştir.

Yüksek dozlarda uygulanan entakapon, karbidopa absorpsiyonunu etkileyebilir. Ancak önerilen tedavi programında (günde 10 kereye kadar 200 mg entakapon) karbidopa ile herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir. Levodopa/DDK inhibitörü ile tedavi edilen Parkinson hastalarıyla yapılan tekrarlayan doz çalışmalarında entakapon ile selejilin arasında herhangi bir etkileşim gözlemlenmemiştir. DOPALEVO ile birlikte kullanıldığında günlük selejilin dozu 10 mg'ı geçmemelidir.

DOPALEVO entakapon içerdiğinden, Comtan (entakapon) ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır.

Aşağıdaki etkin maddeler levodopa tedavisiyle eş zamanlı olarak uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Antihipertansif ilaçlar ile etkileşimler:
Halen antihipertansif İlaçlar uygulanmakta olan hastaların tedavilerine levodopa eklendiğinde semptomatik postüral hipotansiyon ortaya çıkabilir. Antihipertansif ajanların dozlarının ayarlanması gerekebilir.

Antidepresanlar ile etkileşimler.

Levodopa/karbidopa ve trisiklik antidepresanların birlikte kullanıldığı durumlarda nadiren hipertansiyon ve diskinezi de dahil bazı yan etkiler bildirilmiştir. Entakapon ile imipramin ve entakapon ile moklobemid arasındaki etkileşimler sağlıklı gönüllülerin katıldığı tekli doz çalışmalarında incelenmiştir. Herhangi bir farmakodinamik etkileşim gözlenmemiştir. Parkinson hastalığı olan önemli sayıda hasta, aralarında desipramin, maprotilin ve venlafaksin gibi noradrenalin gerialım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve MAO-A inhibitörleri ile KOMT (katekol-O-metil transferaz) tarafından metabolize edilen ilaçların (örneğin, katekol yapılı bileşikler, rimiterol, izoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfa-metildopa, apomorfin ve paroksetin) bulunduğu bazı etkin maddelerle birlikte levodopa, karbidopa ve entakapon kombinasyonu verilerek tedavi edilmiştir. Herhangi bir farmakodinamik etkileşim gözlemlenmemiştir. Ancak bu ilaçlar DOPALEVO ile birlikte kullanılacakları zaman dikkatli olunması yerinde olacaktır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Diğer ilaçlar ile etkileşimler:
Dopamin reseptör antagonistleri (örneğin bazı antipsikotikler ve antiemetikler), fenitoin ve papaverin levodopanın terapötik etkisini azaltabilir. DOPALEVO uygulamasıyla birlikte bu ilaçlan kullanan hastaların terapötik yanıt kaybı açısından dikkatli bir biçimde izlenmesi gerekir.

Levodopa/karbidopa/entakapon kombinasyonu, entakaponun sitokrom P450 2C9 enzimine *in vitro* afinitesi nedeniyle (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler) , S-varfarin gibi metabolizması bu izoenzime bağımlı olan ilaçlarla potansiyel olarak etkileşime girebilir. Ancak, sağlıklı gönüllülerle yürütülen bir etkileşim çalışmasında entakapon etkisiyle R-varfarin eğri altı alan (EAA) değeri ortalama %18 [CI_{90} %11- 26] kadar artarken S-varfarin plazma düzeyleri değişmemiştir. INR değerleri ise ortalama %13 [CI_{90} %6-19] kadar artmıştır. Dolayısıyla, varfarin kullanan hastalara DOPALEVO başlanması düşünüldüğünde INR kontrolü önerilmektedir.

Diğer etkileşim biçimleri:
Levodopa belirli amino asitlerle yarıştığı için, yüksek protein diyeti uygulayan bazı hastalarda DOPALEVO absorpsiyonu bundan zarar görebilir.

Levodopa ve entakapon, gastrointestinal sistemde demirle birlikte şelatlar oluşturabilir. Bu nedenle DOPALEVO ve demir preparatları en az 2-3 saat arayla alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

In vitro veriler:

Entakapon, diazem ve ibuprofenin de aralarında bulunduğu çeşitli ilaçların bağlandığı insan albümini II bağlanma yerine bağlanır. Yapılan *in vitro* çalışmalara göre terapötik konsantrasyonlarda bu ilaçlar için önemli düzeyde bir yer değiştirme olması beklenmemektedir. Bu doğrultuda, bugüne kadar böyle bir etkileşimi gösteren herhangi bir işarete rastlanmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi **C**'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar uygun bir doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonel/fetal gelişim ve-veya doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Annenin tedavisi için yarrı fötüse olası riskten fazla değilse gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda levodopa/karbidopa/entakapon kombinasyonunun kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, ayrı ayrı bileşiklerin üreme toksisitesine yol açtığı gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlar için olası risk bilinmemektedir. DOPALEVO gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Levodopa insanlarda anne sütüne geçer. Levodopa tedavisi sırasında laktasyonun baskılandığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda karbidopa ve entakaponun anne sütüne geçtiği saptanmıştır, ama bunların insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Levodopa, karbidopa ya da entakaponun bebek için güvenli olup olmadığı bilinmemektedir. Kadınlar DOPALEVO tedavisi sırasında bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Entakapon, karbidopa veya tek başına levodopa ile yapılan klinik öncesi çalışmalarda fertilite üzerinde herhangi bir advers etki gözlenmemiştir. Entakapon, levodopa ve karbidopa kombinasyonu ile hayvanlarda fertilite üzerine çalışmalar yapılmamıştır

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DOPALEVO'nun araç ve makine kullanımı üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Levodopa, karbidopa ve entakapon, birlikte, baş dönmesi ve semptomatik ortostatizme neden olabilmektedir. Bu nedenle araç sürerken ya da makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

DOPALEVO tedavisi uygulanan ve uyku hali ve/veya aniden başlayan uyuklama epizotları sergileyen hastalar, tekrarlayan bu epizotlar çözümlenene kadar, dikkat bozukluğunun kendilerini ya da diğer insanları ciddi yaralanma ya da ölüm riskiyle karşı karşıya bırakacak etkinliklerde (örneğin makine kullanmak gibi) yer almaktan ya da araç sürmekten kaçınmaları konusunda bilgilendirilmelidirler (Bkz. Bölüm 4.4. özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

4.8 İstenmeyen etkiler

DOPALEVO ile en sık bildirilen istenmeyen etkiler hastaların %19'unda meydana gelen diskinezi; hastaların sırasıyla yaklaşık %15 ve %12'sinde meydana gelen bulantı ve diyare dahil gastrointestinal semptomlar, hastaların yaklaşık %12'sinde meydana gelen kas, müsküloskeletal ve bağ doku ağrısı ve hastaların yaklaşık %10'unda idrarda meydana gelen zararsız, kırmızımsı kahverengi renk değişimidir. Levodopa/DDK inhibitörü ile kombinasyon halinde DOPALEVO veya entakaponla yapılan klinik çalışmalarda ciddi gastrointestinal kanama (yaygın olmayan) ve anjiyödem vakaları (seyrek) saptanmıştır. Her ne kadar klinik çalışma verilerinde herhangi bir vakaya rastlanmamış olsa da; kolestatik özellikleri olan ciddi hepatit, rabdomiyoliz ve nöroleptik malignan sendrom meydana gelebilir.

Aşağıda listelenmiş olan istenmeyen etkiler 3230 hastanın dahil edildiği (1810 hasta levodopa/DDK inhibitörü ile kombinasyon halinde DOPALEVO veya entakaponla, 1420 hasta levodopa/DDK inhibitörü ile kombinasyon halinde plasebo ile veya levodopa/DDK inhibitörü ile kombinasyon halinde kabergolinle tedavi edilmiştir) on bir çift kör klinik çalışmadan ve entakaponun levodopa/DDK inhibitörü ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere piyasaya çıkmasından bu yana yapılan pazarlama sonrası çalışmalardan elde edilen verilerden toplanmıştır.

İstenmeyen etkiler, en sık görüleni ilk sıraya konmak üzere, aşağıdaki değerlere uygun ifade birliği kullanılarak sıralandırılmışlardır*. Çok yaygın (≥1/10); yaygın (1≥100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000) ve çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) ; izole bildirimler dahildir. Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan önem sırasıyla sıralanmıştır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın;	Anemi
Yaygın olmayan:	Trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:	Kilo azalması*, iştah kaybı*

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın:	Depresyon, halüsinasyon, şaşkınlık durumu*, anormal rüyalar*, anksiyete, insomnia.
Yaygın olmayan:	Psikoz, ajitasyon*
Bilinmiyor:	İntihar davranışları

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Diskinezi*
Yaygın:	Parkinsonizmde şiddetlenme (örn. bradikinezi)*, titreme, açık-kapalı fenomeni, distoni, mental bozukluk (öm. bellek bozuklukları, demans), uyku hali, baş dönmesi*, baş ağrısı
Bilinmiyor:	Nöroleptik malignan sendrom*

Göz hastalıkları

Yaygın:	Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın:	Miyokard infarktüsü dışında iskemik kalp hastalığı olayları (örn. angina pektoris)**, düzensiz kalp ritmi
Yaygın olmayan:	Miyokard infarktüsü**

Vasküler hastalıklar

Yaygın:	Ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon

Yaygın olmayan:	Gastrointestinal hemoraji

Solunum sistemi hastalıkları

Yaygın:	Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:	Diyare*, bulantı*
Yaygın:	Konstipasyon*, kusma*, dispepsi, karın ağrısı ve rahatsızlık*, ağız kuruluğu*
Yaygın olmayan:	Kolit*, disfaji

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan:	Anormal karaciğer fonksiyon testleri*
Bilinmiyor:	Çoğunlukla kolestatik özellikleri olan hepatit (bkz. bölüm 4.4)*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:	Deri döküntüsü*, hiperhidroz
Yaygın olmayan:	İdrar haricindeki renk değişiklikleri (örn. deri, tırnak, saç, ter)*
Seyrek:	Anjiyödem
Bilinmiyor:	Ürtiker*

Kas-iskelet sistemi ve bağ doku hastalıkları

Çok yaygın:	Kas, müsküloskeletal ve bağ doku ağrısı*
Yaygın:	Kas spazmları, artralji
Bilinmiyor:	Rabdomiyoliz*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın:	Kromatüri*
Yaygın:	İdrar yolları enfeksiyonları
Yaygın olmayan:	Üriner retansiyon

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:	Göğüste ağrı, periferik ödem, düşme, yürüme bozuklukları, asteni, yorgunluk
Yaygın olmayan:	Bitkinlik

*Genellikle entakaponla ilişkilendirilen veya tek başına levodopa/DDK İnhibitörüne kıyasla entakaponla daha sık (klinik çalışma verilerinde en az %1'lik sıklık farklılığı ile) görülen istenmeyen etkiler.

**Miyokard enfarktüsü ve diğer iskemik kalp hastalığı oranlarının insidans oranları (sırasıyla %0.43 ve % 1.54) doz uygulaması sonunda motor dalgalanmalar görülen 2082 hastanın dahil edildiği 13 çift kör çalışmanın analizinden elde edilmiştir.

Genellikle entakaponla ilişkilendirilen veya tek başına levodopa/DDK İnhibİtörüne kıyasla entakaponla daha sık görülen istenmeyen etkiler yukarıda yıldız imi ile gösterilmiştir. Bu istenmeyen etkilerden bazıları artan dopaminerjik aktivite ile ilişkilidir (örn. diskinezi, bulantı ve kusma) ve en sık olarak tedavi başlangıcında meydana gelirler, levodopa dozunun azaltılması, bu dopamineıjik reaksiyonların şiddetini ve sıklığını azaltır. Diyare ve idrarda kırmızımsı kahverengi renk değişikliği dahil olmak üzere, çok az istenmeyen etkiler doğrudan etkin madde entakaponla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bazı durumlarda entakapon deri, tırnak ve terde de renk değişikliklerine neden olabilmektedir. Yukarıda yıldız imiyle gösterilen diğer istenmeyen etkiler bunların klinik çalışma verilerinde tek başma levodopa/DDK'ya kıyasla entakaponla daha sık görülmesi (en az %1'lik sıklık farklılığına göre) veya entakaponun piyasaya çıkmasından sonra alınan münferit vaka güvenlilik raporları baz alınmıştır.

Levodopa/karbidopa ile konvülsiyonlar seyrek görülmüştür; ancak levodopa/karbidopa tedavisi ile bir nedensellik ilişkisi gösterilmemiştir.

Dürtü kontrol bozuklukları: Dopamin agonistleri ve/veya DOPALEVO'nun da dahil olduğu levodopa içeren diğer dopaminerjik tedaviler ile tedavi gören hastalarda patolojik kumar oynama, artmış libido, hiperseksüalite, kompulsif para harcama veya satın alma ve kompulsif yeme görülebilir (Bkz., Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Levadopa ile birlikte entakapon; izole gün içinde aşırı sersemlik ve ani uykuya dalma vakası epizotları ile ilişkilendirilmektedir.

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

Pazarlama sonrası verileri, izole doz aşımı vakalarını da içermektedir ve bildirilen en yüksek günlük levodopa ve entakapon dozları sırasıyla en az 10.000 mg ve 40.000 mg olmuştur. Bu doz aşımı vakalarının akut semptom ve belirtileri, ajitasyon, konfüzyonel durum, koma, bradikardi, ventriküler taşikardi, Cheyne-Stokes solunumu, cilt, dil ve konjunktivada renk değişimi ve kromatüriyi içermiştir. DOPALEVO tedavisiyle akut doz aşımında yapılması gerekenler levodopa uygulamasıyla akut doz aşımında yapılması gerekenlerin bir benzeridir. Hospitalizasyon önerilir; derhal gastrik lavaj ve zaman zaman tekrarlanan kömür dozları ile birlikte destekleyici genel önlemler uygulanmalıdır. Bunlar, özellikle gastrointestinal sistemde absorpsiyon ve reabsorpsiyonunu azaltarak, entakaponun eliminasyonunu hızlandırır. Solunum, dolaşım sistemleri ve renal sistemin yeterliliği dikkatli bir biçimde izlenmeli ve uygun destekleyici önlemlere başvurulmalıdır. EKG takibi başlatılmalı ve aritmi gelişme olasılığına karşı hasta dikkatli bir biçimde izlenmelidir. Eğer gerekirse, uygun bir anti-aritmik tedavi uygulanmalıdır. Hastanın DOPALEVO dışında başka etkin maddeleri de almış olma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Doz aşımının tedavisinde diyalizin rolü bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-parkinson dopamineıjik ilaç
ATC kodu: N04B A03

Bugünkü bilgiler, Parkinson hastalığında görülen belirtilerin, *corpus striatum'*daki dopamin miktarının azalmasıyla bağlantılı olduğunu göstermektedir. Parkinson hastalarına doğrudan doğruya dopamin verilmesi, bu bileşiğin kan-beyin engelini aşamaması nedeniyle etkisizdir. Oysa ki dopaminin ön maddesi olan levodopa, kan-beyin engelini geçer ve hastalığın semptomlarını hafifletir. Levodopa büyük oranda periferde metabolize olduğundan, metabolik enzim inhibitörleriyle birlikte uygulanmadığı takdirde verilen dozun yalnızca küçük bir kısmı santral sinir sistemine ulaşır.

Periferik DDK inhibitörleri karbidopa ve benserazid, levodopanın periferde dopamine dönüşümünü azaltarak beyine ulaşabilen levodopa miktarının artmasını sağlar. Levodopanın dekarboksilasyonu bir DDK inhibitörü İle birlikte uygulanarak azaltıldığı takdirde, daha düşük dozda levodopa kullanılabilir ve bulantı gibi istenmeyen etkilerin insidansı azalır.
Dekarboksilaz bir DDK inhibitörüyle inhibe edildiği takdirde, KOMT, levodopanın zararlı olma ihtimali yüksek bir metaboliti olan 3-orto-metildopa(3-OMD) türevine, dönüşmesini katalize eden temel periferik metabolik yolak haline gelir. Entakapon, levodopa ile eş zamanlı uygulama için tasarlanmış olan, geri dönüşümlü, spesifik ve büyük oranda periferik etki gösteren bir KOMT inhibitörüdür. Entakapon, levodopamn kan dolaşımından temizlenmesini yavaşlatır; bu da levodopanın farmakokinetik profilinde EAA büyümesine neden olur. Sonuç olarak, her levodopa dozuna klinik yanıt artar ve daha uzun süre devam eder.
DOPALEVO'nun terapötik etkileriyle ilgili kanıtlar, iki faz III çift-kör çalışmaya dayanmaktadır. Bu çalışmalarda, Parkinson hastalığı ve doz sonu motor dalgalanmaları olan 376 hastaya, her levodopa/DDK inhibitörü dozuyla birlikte entakapon ya da plasebo verilmiştir. Entakaponun kullanıldığı ya da kullanılmadığı durumlarda günlük belirtisiz geçen (ON) süreleri hastalar tarafından evlerinde günlüklere kaydedilmiştir. İlk çalışmada, entakapon ortalama günlük ON süresini başlangıca göre 1 saat 20 dakika artırmıştır (GA (Güven Aralığı)$_{\%95}$ 45 dakika-1 saat 56 dakika). Bu da günlük ON süresinin oranında %8.3'lük bir artışa karşılık gelmektedir. Buna uygun şekilde, hastaların belirtili geçen (OFF) günlük sürelerindeki azalma entakapon grubunda %24, plasebo grubunda ise %0 olarak bulunmuştur. İkinci çalışmada, günlük ON süresinin ortalama oranı başlangıca göre %4.5 artmıştır (GA (Güven Aralığı)$_{\%95}$ %0.93-7.97). Bu da, günlük ON süresinde ortalama 35 dakikalık bir artışa denk gelmektedir. Buna uygun şekilde, günlük OFF süresinin entakapon grubunda %18, plasebo grubunda %5 azaldığı saptanmıştır. DOPALEVO tabletlerin etkileri, aynı dozlardaki standart salımlı karbidopa/levodopa preparatlarıyla eş zamanlı olarak uygulanan entakapon 200 mg tabletle eşdeğer olduğundan, bu sonuçlar DOPALEVO'nun etkilerinin tanımlanması için de kullanılabilir.
Parkinson Hastalığının erken evrelerinde DOPALEVO ile levodopa/karbidopanın karşılaştırıldığı randomize, çift-kör, paralel-gruplu, 39 haftalık bir çalışma bulunmaktadır. Parkinson Hastalığının erken evrelerinde olan ve levodopa tedavisi gerektiren 423 hastada UPDRS kısım II (günlük yaşam aktiviteleri) ile kısım III (motor fonksiyon) skorlarıyla ölçülen semptom kontrolünde günde üç defa verilen DOPALEVO 100 mg/25 mg/200 mg, buna karşılık gelen levodopa/karbidopa dozlarından daha etkili olmuştur. 39 haftaya kadar UPDRS

II+III skorlarında başlangıca göre ortalama azalma DOPALEVO grubunda 10.0 puan, levodopa/karbidopa grubunda ise 8.5 puan olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler:

Genel özellikler

Emilim:

Levodopa, karbidopa ve entakaponun emiliminde birey içi ve bireyler arası önemli değişkenlikler vardır. Levodopa ve entakapon hızla absorbe ve elimine edilirler. Karbidopa ise, levodopa ile karşılaştırıldığında, biraz daha yavaş absorbe ve elimine edilir. Diğer iki etkin madde olmaksızın ayrı ayrı uygulandıklarında levodopanın biyoyararlanımı %15-33, karbidopanın biyoyararlanımı %40-70 ve entakaponun biyoyararlanımı %29-36 (200 mg oral dozdan sonra %35) düzeylerindedir. Büyük nötral amino asitler yönünden zengin yiyecekler levodopamn absorpsiyonunu geciktirir ve azaltır. Entakaponun absorpsiyonu ise besinlerden anlamlı düzeyde etkilenmez.

Dağılım:

Dağılım hacmi, hem levodopa için (Vd 0.36-1.6 L/kg) ve hem de entakapon için (Vd_{ss} 0.27 L/kg) orta derecede küçükken karbidopaya ilişkin herhangi bir veri yoktur.

Levodopa, %10-30'luk küçük bir oranda plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Karbidopa için bu oran yaklaşık olarak %36 düzeyindedir. Entakapon ise temelde serum albümini olmak üzere plazma proteinlerine büyük oranda (yaklaşık %98) bağlanır. Terapötik konsantrasyonlarda entakapon, proteinlere büyük oranda bağlanan diğer etkin maddelerin (örneğin varfarin, salisilik asit, fenilbutazon ya da diazepam gibi) yerini almaz ve bu ilaçların terapötik ya da daha yüksek konsantrasyonlarında, herhangi biri tarafından anlamlı ölçüde protein üzerinden uzaklaştırılamaz.

Biyotransformasyon:

Levodopa, geniş kapsamlı olarak çeşitli metabolitlerine metabolize edilir. KOMT enzimi katalizörlüğüyle gerçekleşen O-metilasyon ve DDK etkisiyle gerçekleşen dekarboksilasyon, levodopanın geçirdiği başlıca metabolik değişikliklerdir.

Karbidopanın, α-metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropiyonik asit ve α-metil-3,4-dihidroksi-fenilpropiyonik asit olmak üzere başlıca 2 metaboliti vardır. Bunlar değişmeden ya da glukuronik asitle konjüge olarak, öncelikle böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Verilen dozun idrarla çıkarılan bölümünün %30'u, değişikliğe uğramamış karbidopa şeklindedir.

Entakapon, idrar (%10-%20) ve safra/dışkı (%80-%90) yoluyla atılmadan önce hemen hemen tamamen metabolize olur. Başlıca metabolik yolak, entakaponun ve tek aktif metaboliti olan cis- izomerinin (plazmadaki miktarın yaklaşık %5'ini oluşturur) glukuronidasyonudur.

Eliminasyon:

Levodopanın toplam klerensi 0.55-1.38 L/kg/saat, entakaponun toplam klerensi ise 0.70 L/kg/saat aralığındadır. Eliminasyon yarılanma ömürleri ($t_{1/2}$) levodopa için 0.6 - 1.3 saat, karbidopa için 2 -3 saat, entakapon için de 0.4 - 0.7 saat olarak bulunmuştur.

Tekrarlayan dozlar şeklinde kullanılan levodopa veya entakapon, eliminasyon yanlanma ömürlerinin kısa olması nedeniyle vücutta gerçek anlamda birikmezler.

İnsan karaciğeri mikrozomal preparatların kullanıldığı *in vitro* çalışmalarda elde edilen veriler, entakaponun sitokrom P450 2C9 (IC50 ~ 4 μM) enzimini inhibe ettiğini göstermektedir. Entakapon, diğer P450 izoenzim türlerini (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ve CYP2C19) ya hiç inhibe etmemiş, ya da çok az oranda inhibe etmiştir (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:
DOPALEVO için doğrusallık / doğrusal olmayan durum konusunda veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği entakaponun farmakokinetiğini etkilemez. Böbrek yetmezliği olan hastalarda levodopa ve karbidopanın farmakokinetiği ile ilgili özel herhangi bir özgül çalışma bildirilmemiştir. Bununla birlikte, diyaliz tedavisi gören hastalarda DOPALEVO için daha uzun bir doz uygulama aralığı düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Karaciğer yetmezliği:
Entakapon metabolizması, hafif-orta düzeyde karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf A ve B) olan hastalarda yavaşlayarak, hem absorpsiyon hem de eliminasyon dönemlerindeki, plazma entakapon konsantrasyonlarının artmasına yol açmıştır (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.3. Kontrendikasyonlar) Karaciğer yetmezliği olan hastalarda karbidopa ve levodopanın farmakokinetiği İle ilgili herhangi bir özgül çalışma bildirilmemiştir. Bununla birlikte, DOPALEVO'nun hafif ya da orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle uygulanması önerilir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon;
Beraberinde karbidopa ve entakapon olmaksızın uygulandığında yaşlı hastalarda levodopanın absorpsiyonu gençlerden daha fazla ve eliminasyonu da daha yavaş olmuştur. Ancak, levodopa ile karbidopa kombinasyonundan sonra levodopanın absorpsiyonu yaşlılarda ve gençlerde benzer düzeylerde gerçekleşmiş, ama yaşlanma dolayısıyla klerensin daha düşük olması ve DDK enziminin etkinliğinin azalması nedeniyle yaşlılardaki EAA değeri 1.5 kat daha büyük olma özelliğini korumuştur.

Daha genç (45-64) ve yaşlı (65-75) kişiler arasında, karbidopa veya entakaponun EAA değerlerinde anlamlı herhangi bir fark olmamıştır.

Cinsiyet:
Levodopanın kadınlardaki biyoyararlanımı erkeklerdekinden anlamlı düzeyde daha yüksektir. DOPALEVO ile yürütülen farmakokinetik çalışmalarda, karbidopa ve entakapon ile herhangi bir cinsiyet farkı görülmezken, levodopanın kadınlardaki biyoyararlanımı, esas olarak vücut ağırlığındaki fark nedeniyle, erkeklerdekinden daha yüksek olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayalı preklinik veriler levodopa, karbidopa ve

entakaponun tek başına ya da kombine olarak insanlar için özel bir zararı olmayabileceğini telkin etmiştir. Tekrarlayan doz toksisitesi çalışmalarında, büyük bir olasılıkla entakaponun demir şelatlama özelliklerinden kaynaklanan anemi gözlemlenmiştir. Entakaponun üreme toksisitesi ile ilgili olarak, terapötik aralıkta sistemik maruz kalma düzeylerinde tedavi edilen tavşanlarda fetüs ağırlığında azalma ve kemik oluşumunda hafif bir gecikme dikkat çekmiştir. Hem levodopa, hem de karbidopa ve levodopa kombinasyonları, tavşanlarda hem iç organlarda, hem de iskelette malformasyona neden olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kroskarmelloz Sodyum
Mikrokristalin Selüloz
Poloksamer 188
Hidroksi Propil Selüloz (LFP)
Hidroksi Propil Selüloz (Klucel LF)
Laktoz Monohidrat
Magnezyum Stearat
Opadry Pink 13M240003

<u>Opadry Pink 13M240003 İçeriği</u>
Hipromelloz 2910
Titanyum Dioksit
Gliserin
Kırmızı Demir Oksit
Sarı Demir Oksit
Magnezyum Stearat
Polisorbat 80

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklıklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk emniyetli kapaklı, yüksek dansiteli beyaz polietilen şişe. Kapağın altında kalan kısım mühürlenmiştir. HDPE şişe içinde 100 film tablet.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Cad. No:4
34467 Maslak/Sarıyer/İSTANBUL
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2015/378

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.05.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ