

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

STALEVO 50 / 12.5 / 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Levodopa.....50 mg

Karbidopa.....12.5 mg

Entakapon.....200 mg

Yardımcı maddeler:

Sükroz 1.18 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

STALEVO 50/12.5/200 mg film kaplı tabletler, kahverengimsi veya grimsi kırmızı, yuvarlak, konvex, bir yüzünde "LCE 50" baskılı film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Her STALEVO 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 STALEVO günlük dozu, her hastada dikkatli bir titrasyon yoluyla belirlenmelidir. Günlük STALEVO dozu, tercih edilen mevcut STALEVO tablet dozajlarından biri (50/12.5/200 mg, 100/25/200 mg, 150/37.5/200 mg ya da 200/50/200 mg levodopa/karbidopa/entakapon) kullanılarak optimize edilmelidir.

Hastalara, her tablet dozunun uygulanmasında yalnızca tek bir STALEVO 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 STALEVO dozu, STALEVO 50/12.5/200 mg, 100/25/200 mg ve

150/37.5/200 mg film kaplı tabletler için günde 10 tablettir. On (10) tablet STALEVO 150/37.5/200 mg günde 375 mg karbidopaya eşittir. Buna göre karbidopanin maksimum önerilen günlük doz olan 375 mg olarak kullanılması gerektiğinde, STALEVO 200/50/200 mg'ın maksimum günlük dozu günde 7 tablettir.

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

STALEVO Tedavisine Başlangıç

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

STALEVO 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 STALEVO ile birlikte kullanım için kontrendikedir. STALEVO tedavisine başlanmadan en az iki hafta önce bu inhibitörler kesilmelidir. STALEVO, MAO tip B için seçicilik özelliğine sahip olan MAO inhibitörlerinin (örneğin selejilin HCl) üreticileri tarafından önerilen dozlarıyla eş zamanlı olarak uygulanabilir.

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

Levodopa/Karbidopa	Entakapon	Eşdeğeri STALEVO
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
200/50 mg	200 mg	200/50/200 mg

- b) Halen 50/12.5/200 mg (ya da 100/25/200 mg, 150/37.5/200 mg ya da 200/50/200 mg) STALEVO tabletine eşit olmayan dozlarda standart salımlı levodopa/karbidopa ve entakapon ile tedavi edilen hastalarda STALEVO uygulamasına başlanırken, optimum klinik yanıtın alınabilmesi için STALEVO dozu dikkatli bir biçimde titre edilmelidir. STALEVO 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 STALEVO uygulamasına başlanırken, bir önceki gece levodopa/benserazid dozuna son verilir ve ertesi sabah STALEVO uygulamasına başlanır. Aynı miktarda ya da biraz daha yüksek (%5-10) levodopa sağlayacak bir STALEVO dozu ile başlanmalıdır.

Halen Entakapon ile tedavi edilmeyen hastalar STALEVO uygulamasına nasıl aktarılır:

Levodopa/karbidopa ile olduğu gibi, seçici olmayan monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri STALEVO ile birlikte kullanım için kontrendikedir. STALEVO tedavisine başlanmadan en az iki

hafta önce bu inhibitörler kesilmelidir. STALEVO, MAO tip B için seçicilik özelliğine sahip olan MAO inhibitörlerinin (örneğin selejilin HCl) üreticileri tarafından önerilen dozlarıyla eş zamanlı olarak uygulanabilir.

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

Entakapon, levodopanin etkilerini artırır. Dolayısıyla, özellikle diskinezili hastalarda, STALEVO 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 STALEVO dozajı kullanılması düşünülmelidir.

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

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

STALEVO tedavisine son verilmesi

Eğer STALEVO 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 uyarıları 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, STALEVO tedavisi, diyaliz uygulananlar dahil şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda (çocuklar ve adölesanlar) etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamış olduğundan STALEVO'nun bu yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalar için herhangi bir STALEVO 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.
- STALEVO 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 eş zamanlı birlikte kullanımı da STALEVO ile kullanım için kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri, diğer antiparkinson ilaçlar). STALEVO tedavisine başlanmadan en az iki hafta önce bu inhibitörler kesilmelidir.
- Önceden var olan Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) ve/veya non-travmatik rabdomiyoliz öyküsü.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

STALEVO, ilaca bağlı ekstrapiramidal reaksiyonların tedavisinde önerilmemektedir.

STALEVO 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.

STALEVO 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 psikoza olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Dopamin reseptör bloke edici özellikler taşıyan antipsikotikler, özellikle de D₂ reseptör antagonistleri eş zamanlı olarak uygulanırken dikkatli davranılmalı ve hasta STALEVO'nun anti-Parkinson etkilerinin kaybı ihtimali ya da Parkinson belirtilerinin kötüleşmesi açısından dikkatle gözlenmelidir.

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

STALEVO ortostatik hipotansiyon başlatabilir. Bu nedenle STALEVO, 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 STALEVO tedavisine alınacağı zaman diğer anti-Parkinson ilaçların dozlarında bir ayarlama yapılması gerekebilir.

Nöroleptik malign sendrom (NMS) ya da diskineziye bağlı gelişen rabdomyoliz Parkinson hastalığı olan hastalarda nadiren gözlemlenmiştir. Entakapon tedavisi ile izole rabdomyoliz vakaları bildirilmiştir. Kapsamında rabdomyoliz 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 STALEVO veya diğer dopaminerjik tedaviler yavaşça kesilmelidir ve STALEVO'nun yavaşça kesilmesine rağmen belirti ve/veya semptomlar ortaya çıkarsa, levodopa dozunu yükseltmek gerekebilir.

Hekimler, hastalarının STALEVO'dan entakapon içermeyen bir levodopa/DDK inhibitörü tedavisine geçmelerine karar verirken dikkatli olmalıdır. Gerekli görüldüğünde STALEVO veya diğer dopaminerjik tedaviler yavaşça kesilmelidir ve STALEVO'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 STALEVO tedavisine devam edilebilir. Eğer tedavinin geçici bir süre durdurulması gerekirse, oral yoldan ilaç alımına başlanabileceği ilk andan itibaren daha önceki günlük dozun aynıyla STALEVO tedavisine yeniden başlanabilir.

Uzun süreli STALEVO 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. Stalevo 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.

Dopamin agonistleri ve STALEVO da dahil diğer dopaminerjik ilaçlarla tedavi edilen Parkinson hastalarında patolojik kumar oynama, libido artışı ve hiperseksüalite bildirilmiştir.

STALEVO tabletler sükröz içerir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Laboratuvar testleri:

Levodopa/karbidopa tedavisinde aşağıdaki laboratuvar anormallikleri bildirilmiştir ve bu nedenle hastalara STALEVO tedavisi uygulanırken bunların akla getirilmesi gerekmektedir:

Genellikle, levodopa/karbidopa tedavisi sırasında kan üre nitrojen, kreatinin ve ürik asit düzeyleri tek başına levodopa uygulamasındaki duruma göre daha düşüktür. Kan üresi, AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, bilirubin ve alkalın fosfataz değerlerindeki artışlar geçici anormallikler arasında yer almaktadır.

Düşük hemoglobin, hematokrit, yüksek serum glukoz ve lökosit düzeyleri, idrarda kan ve bakteri bildirilmiştir.

Hem levodopa/karbidopa hem de tek başına levodopa uygulaması sırasında pozitif Coombs testleri bildirilmiştir, ama hemolitik anemi ileri derecede seyrekir.

Levodopa/karbidopa, idrarda keton testi için batırma çubuğu kullanıldığında yanlış pozitif yanıtlara neden olabilir ve idrar örneğinin kaynatılması bu reaksiyonu değiştirmez. Glukoz oksidaz yönteminin kullanılması glukozüri için yanlış negatif sonuçlar verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer anti-Parkinson ilaçlar ile etkileşimler:

Bugüne kadar, standart anti-Parkinson ilaçların STALEVO 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. STALEVO ile birlikte kullanıldığında günlük selejilin dozu 10 mg'ı geçmemelidir.

STALEVO 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 ilaçlar 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 STALEVO 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 levodopanin terapötik etkisini azaltabilir. STALEVO uygulamasıyla birlikte bu ilaçları kullanan hastaların terapötik yanıt kaybı açısından dikkatli bir biçimde izlenmesi gerekir.

STALEVO, 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 [CI₉₀ %11-26] kadar artarken S-varfarin plazma düzeyleri değişmemiştir. INR değerleri ise ortalama %13 [CI₉₀ %6-19] kadar artmıştır. Dolayısıyla, varfarin kullanan hastalara STALEVO başlanması düşünüldüğünde INR kontrolü önerilmektedir.

Diğer etkileşim biçimleri:

Levodopa belirli amino asitlerle yarıştığı için, yüksek protein diyeti uygulayan bazı hastalarda STALEVO absorpsiyonu bundan zarar görebilir.

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

STALEVO, Parkinson hastalığı olan ve piridoksin hidroklorür (B6 vitamini) içeren vitamin preparatları kullanan hastalara uygulanabilir.

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.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonal/fetal gelişim ve-veya doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

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. STALEVO 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 STALEVO tedavisi sırasında bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Karbidopa-levodopa ile yapılan üreme çalışmalarında, maksimum günlük insan karbidopa dozunun yaklaşık iki katı ve maksimum günlük insan levodopa dozunun dört katı dozun verildiği sıçanlarda fertilite üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir.

Entakapon 700 mg/kg/gün'e (plazma EAA, günlük önerilen maksimum dozda alan insanlardakinin 28 katı) kadar dozların verildiği sıçanlarda fertilite ya da genel reproduktif performansı olumsuz yönde etkilememiştir. 700 mg/kg/gün entakapon ile tedavi edilen dişi sıçanlarda çiftleşmede gecikme olmuştur ancak fertilite üzerinde olumsuz bir etki görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

STALEVO'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.

STALEVO 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

Aşağıdaki bölümde, levodopa/karbidopa ve levodopa/DDK inhibitörüyle kombinasyonda kullanılan entakapon için bildirilmiş olan istenmeyen etkiler tanımlanmaktadır.

İstenmeyen etkiler, en sık görüleni ilk sıraya konmak üzere, aşağıdaki değerlere uygun ifade birliği kullanılarak sıralandırılmışlardır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($1 \geq 100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$) ve çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmeyen;

izole bildirimler dahildir. Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan önem sırasıyla sıralanmıştır.

Levodopa/karbidopa

Levodopa/karbidopa uygulamasında sıkça karşılaşılan istenmeyen etkiler dopaminin merkezi nörofarmakolojik etkinliğinden kaynaklanan etkilerdir. Bu reaksiyonlar genellikle levodopa dozunun düşürülmesiyle birlikte ortadan kaybolmaktadır. En yaygın istenmeyen etkiler koreik, distonik ve diğer istemsiz hareketlerin de dahil olduğu diskinezilerdir. Kas seğirmesi ve blefarospazm, levodopa dozunun düşürülmesi gerektiğinin ilk işaretleri olarak kabul edilmelidir. Yine merkezi dopaminerjik etkinliğin artışı ile ilişkili olan bulantı da levodopa/karbidopa uygulamasının yaygın görülen bir advers etkisidir.

Paranoid düşünceler ve psikotik epizotları da kapsayan mental değişimler, intihar eğilimlerinin geliştirildiği ya da geliştirilmediği depresyon ve kognitif işlev bozukluğu levodopa/karbidopa tedavisiyle ilişkili diğer istenmeyen etkilerdir. Levodopa/DDK inhibitörü tedavisine (karbidopa ya da benserazid) entakapon eklenmesi, yani daha önce entakapon deneyimi olmayan bir hastada STALEVO tedavisine başlanması bu mental değişimlerden bazılarını daha da kötüleştirebilir. (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler, Psikiyatrik hastalıkları)

Düzensiz kalp ritmi ve/veya palpasyonlar, ortostatik hipotansif epizotlar, bradikinetik epizotlar (açık-kapalı fenomeni), anoreksi, kusma, baş dönmesi ve uyku hali levodopa/karbidopa tedavisinin daha az rastlanan istenmeyen etkileridir.

Gastrointestinal kanama, duodenal ülser gelişimi, hipertansiyon, flebit, lökopeni, hemolitik ve hemolitik olmayan anemi, trombositopeni, agranülositoz, göğüs ağrısı, dispne ve parestezi levodopa/karbidopa uygulamasında seyrek olarak ortaya çıkar.

Levodopa/karbidopa uygulamasında konvülsiyonlar seyrek olarak görülür, ama levodopa/karbidopa uygulamasıyla nedensel ilişkisi ortaya çıkarılamamıştır.

Dopamin agonistleri ve özellikle yüksek dozlarda olmak üzere, STALEVO da dahil diğer dopaminerjik ilaçlarla tedavi edilen Parkinson hastalarında patolojik kumar oynama, libido artışı ve hiperseksüalite ortaya çıktığı, bunların doz azaltıldığında ya da tedavi bırakıldığında genellikle geri dönüşlü olduğu bildirilmiştir.

Levodopa uygulamasında bildirilen ve bu nedenle STALEVO uygulamasının da olası istenmeyen etkileri olabilecek diğer istenmeyen etkiler arasında şunlar yer almaktadır:

Metabolizma ve beslenme bozuklukları: Vücut ağırlığı artışı ya da kaybı, ödem.

Psikiyatrik bozukluklar: Konfüzyon, uykusuzluk, kabuslar, halüsinasyonlar, delüzyonlar, ajitasyon, anksiyete, öfori.

Sinir sistemi bozuklukları: Ataksi, hissizlik, el tremorunda artış, kas seğirmesi, kas krampları, trismus, latent Horner sendromunun aktif hale gelmesi, düşme ve yürüyüş anormallikleri

Göz bozuklukları: Diplopi, bulanık görme, pupil dilatasyonu, okülojirik krizler.

Gastrointestinal bozukluklar: Ağız kuruluğu, acı tat, siyalore, disfaji, dış gıcırdatma, hıçkırık, abdominal ağrı ve rahatsızlık, konstipasyon, diyare, flatulans ve dilde yanma hissi.

Deri ve deri altı doku bozuklukları: Kızarma, terleme artışı, koyu ter, döküntü, saç dökülmesi.

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları: Üriner retansiyon, idrar kaçırma, koyu idrar, priyapizm.

Çeşitli: Güçsüzlük, halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, ses kısıklığı, kırgınlık, sıcak basması, uyarılma hissi, tuhaf soluma biçimleri, nöroleptik malign sendrom, malign melanom.

Entakapon

Entakaponun neden olduğu istenmeyen etkilerden en sık rastlananları dopaminerjik etkinliğin artışıyla bağlantılıdır ve en çok da tedavinin başlangıç döneminde meydana gelir. Levodopa dozunun düşürülmesi bu etkilerin şiddetini ve sıklığını azaltmaktadır. İstenmeyen etkilerin diğer ana kısmını ise örneğin bulantı, kusma, abdominal ağrı, konstipasyon ve diyarenin de aralarında bulunduğu gastrointestinal belirtiler oluşturmaktadır. İdrar entakapon nedeniyle kızıl kahve bir renk alabilir ama bu zararsız bir olgudur.

Aşağıda sıralanan istenmeyen etkiler, entakaponun levodopa/DDK inhibitörü ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere tedavi alanına sunulmasından bu yana ve entakapon ile yürütülen klinik çalışmalardan elde edilen verilerden derlenmiştir.

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uykusuzluk, halüsinasyonlar, konfüzyon, kabus görmek, ajitasyon

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Diskinezi, parkinsonizm belirtilerinin kötüleşmesi

Yaygın: Baş dönmesi, distoni, hiperkinezi

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Miyokard infarktüsü hariç iskemik kalp hastalıkları (örn. Angina pectoris)

Yaygın olmayan: Miyokard infarktüsü * (Miyokard infarktüsü ve diğer iskemik kalp hastalığı olaylarının insidans oranları (sırasıyla %0.43 ve %1.54) entakapon alan ve doz sonunda motor dalgalanmalar yaşayan 2082 hastanın katıldığı 13 çift-kör çalışmanın bir analizinden elde edilmiştir.

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Diyare, abdominal ağrı, ağız kuruluğu, konstipasyon, kusma

Çok seyrek: Anoreksi, kolit

Hepato-bilier bozukluklar

Seyrek: Anormal hepatik fonksiyon testleri

Bilinmeyen: Genel olarak kolestatik özellikler taşıyan hepatit

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Seyrek: Eritematöz ya da makulopapüler döküntü

Çok seyrek: Ürtiker

Bilinmeyen: Deri, saç, sakal ve tırnaklarda renk değişmesi

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Çok yaygın: İdrar renginde değişme

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk, terleme artışı, düşme

Yaygın olmayan: Kilo kaybı

Levodopa ile birlikte entakapon kullanımı, aşırı düzeyde gündüz uyku hali ve aniden başlayan uyku epizotlarıyla ilişkilendirilmiştir.(Bkz. Bölüm 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler)

Özellikle entakaponun ve diğer dopaminerjik ilaç tedavilerinin ani olarak azaltılmasından ya da kesilmesinden sonra izole nöroleptik malign sendrom (NMS) vakaları bildirilmiştir.

Tek tük rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir.

Stalevo'ya başlandıktan sonra tek tük anjiyoödem vakaları bildirilmiştir.

Laboratuvar testleri:

Levodopa/karbidopa tedavisinde aşağıdaki laboratuvar anormallikleri bildirilmiştir ve bu nedenle hastalara STALEVO tedavisi uygulanırken bunların akla getirilmesi gerekmektedir:

Genellikle, levodopa/karbidopa tedavisi sırasında kan üre nitrojen, kreatinin ve ürik asit düzeyleri tek başına levodopa uygulamasındaki duruma göre daha düşüktür. Kan üresi, AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, bilirubin ve alkalın fosfataz değerlerindeki artışlar geçici anormallikler arasında yer almaktadır.

Düşük hemoglobin, hematokrit, yüksek serum glukoz ve lökosit düzeyleri, idrarda kan ve bakteri bildirilmiştir.

Hem levodopa/karbidopa hem de tek başına levodopa uygulaması sırasında pozitif Coombs testleri bildirilmiştir, ama hemolitik anemi ileri derecede seyrek.

Levodopa/karbidopa, idrarda keton testi için batırma çubuğu kullanıldığında yanlış pozitif yanıtlara neden olabilir ve idrar örneğinin kaynatılması bu reaksiyonu değiştirmez. Glukoz oksidaz yönteminin kullanılması glukozüri için yanlış negatif sonuçlar verebilir.

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. STALEVO 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 STALEVO 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 dopaminerjik 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. Levodopanin dekarboksilasyonu bir DDK inhibitörü ile 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, levodopanın 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.

STALEVO'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 (CI 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 (CI 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. STALEVO tabletlerin etkileri, aynı dozlardaki standart salımlı karbidopa/levodopa preparatlarıyla eş zamanlı olarak uygulanan entakapon 200 mg tabletle eşdeğer olduğundan, bu sonuçlar STALEVO'nun etkilerinin tanımlanması için de kullanılabilir.

Parkinson Hastalığının erken evrelerinde STALEVO ile levodopa/karbidopanının 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 STALEVO 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 STALEVO 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) düzeyindedir. Büyük nötral amino asitler yönünden zengin yiyecekler levodopanın absorpsiyonunu geciktirir ve azaltır. Entakaponun absorpsiyonu ise besinlerden anlamlı düzeyde etkilenmez.

Dağılım:

Dağılım hacmi, hem levodopa için (V_d 0.36-1.6 L/kg) ve hem de entakapon için ($V_{d_{ss}}$ 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 uzaklaştırılmaz.

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 yarılanma ömürlerinin kısa olması nedeniyle vücutta gerçek anlamda birikmezler.

İnsan karaciğeri mikrozomal preparatların kullanıldığı *in vitro* çalışmalarda elde edilen veriler, entakaponun sitokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$) 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:

STALEVO için doğrusallık / doğrusal olmayan durum konusunda veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği entakaponun farmakokinetiğini etkilemez. Böbrek yetmezliği olan hastalarda levodopa ve karbidopanının farmakokinetiği ile ilgili özel herhangi bir özgül çalışma bildirilmemiştir. Bununla birlikte, diyaliz tedavisi gören hastalarda STALEVO 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 levodopanının farmakokinetiği ile ilgili herhangi bir özgül çalışma bildirilmemiştir. Bununla birlikte, STALEVO'nun hafif ya da orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle uygulanması önerilir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Berberinde karbidopa ve entakapon olmaksızın uygulandığında yaşlı hastalarda levodopanının absorpsiyonu gençlerden daha fazla ve eliminasyonu da daha yavaş olmuştur. Ancak, levodopa ile karbidopa kombinasyonundan sonra levodopanının 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:

Levodopanının kadınlardaki biyoyararlanımı erkeklerdekinden anlamlı düzeyde daha yüksektir. STALEVO ile yürütülen farmakokinetik çalışmalarda, karbidopa ve entakapon ile herhangi bir cinsiyet farkı görülmezken, levodopanının kadınlardaki biyoyararlanımı, esas olarak vücut ağırlığındaki fark nedeniyle, erkeklerdekinden daha yüksek olmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksosite ve karsinojenik potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayalı prelinik 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

Magnezyum stearat

Mısır nişastası

Mannitol

Povidon

Gliserol %85

Hypromellose

Polisorbat 80

Kırmızı demir oksit (E 172)

Sükroz

Titanyum dioksit (E 171)

Sarı demir oksit (E 172)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk emniyetli polipropilen kapaklı yüksek dansiteli beyaz polietilen kap. Kapağın altında kalan kısım mühürlenmiştir.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy – İstanbul

Tel: 0 216 560 10 00

Faks: 0 216 482 64 08

Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre' den ithal edilmiştir.

8. RUHSAT NUMARASI

116 / 46

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22 Eylül 2004

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ