

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRODUODOPA 240 mg/mL + 12 mg/mL infüzyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

1 ml'sinde, 240 mg foslevodopa ve 12 mg foskarbidopa içerir.

10 ml'sinde, 2400 mg foslevodopa ve 120 mg foskarbidopa içerir.

Foslevodopa ve foskarbidopa, 1 ml başına yaklaşık 170 mg levodopa ve 9 mg karbidopaya eşdeğer ön ilaçlardır.

Yardımcı maddeler:

PRODUODOPA, ml başına yaklaşık 1,84 mmol (42,4 mg) sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

İnfüzyonluk çözelti (infüzyon).

PRODUODOPA, bir cam flakonda berrak ila hafif opalesan bir çözeltilidir. Çözelti partikül içermemelidir. PRODUODOPA, renksiz ila sarı ve kahverengi arasında değişen ve mor veya kırmızı bir renk tonunda olabilir. Renkte farklılıklar beklenmektedir ve bunun ürün kalitesi üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Flakon tıpası delindikten sonra veya enjektör içindeyken çözeltinin rengi koyulaşabilir.

pH yaklaşık 7,4'tür. Ozmolalite yaklaşık 2200 ila 2500 mOsmol/kg'dır ama 2700 mOsmol/kg'a kadar çıkabilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Mevcut Parkinson tıbbi ürün kombinasyonları ile yeterli sonuç alınamayan, şiddetli motor dalgalanmalar ve hiperkinezi/diskinezi ile seyreden levodopaya cevap veren ilerlemiş Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılır.



4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

PRODUODOPA, günde 24 saat, sürekli subkutan infüzyon şeklinde uygulanır.

PRODUODOPA'nın önerilen başlangıç infüzyon hızı, gündüz levodopa alımının levodopa eşdeğerlerine (LE) dönüştürülmesi ve ardından 24 saatlik bir uygulamayı (bkz. tedavinin başlatılması) hesaba katacak şekilde artırılmasıyla belirlenir. Doz, işlevsel "On" zamanı en üst düzeye çıkararak ve diskinezi ile ve " sayısını ve süresini en aza indiren bir klinik yanıtı sağlamak için ayarlanabilir. Önerilen maksimum günlük foslevodopa dozu 6000 mg'dır (veya günde yaklaşık 4260 mg levodopa'ya eşdeğer 25 ml PRODUODOPA).

PRODUODOPA, levodopa içeren ilaçların ve katekol-O-metil transferaz (COMT)-inhibitörlerinin yerini alır. Gerekirse, Parkinson hastalığına yönelik diğer tıbbi ürün sınıfları eş zamanlı olarak alınabilir.

Tedavinin başlatılması

PRODUODOPA ile tedavi için seçilen hastalar, kendi kendilerine veya bir yardımcıyla uygulama sistemini anlayabilmeli ve kullanabilmelidir.

Hastalar, PRODUODOPA ile tedaviye başlamadan önce ve gerekirse daha sonra PRODUODOPA'nın doğru kullanımı ve uygulama sistemi (uygulama şekline bakınız) konusunda eğitilmelidir.

PRODUODOPA ile tedaviye başlamak için üç adım gereklidir.

- Adım 1: Hastanın uyanık olduğu süre boyunca kullanılan levodopa içeren ilaçlara göre LE hesaplanır.
- Adım 2: PRODUODOPA'nın saatlik infüzyon hızı belirlenir.
- Adım 3: Yükleme dozunun hacmi belirlenir.

Adım 1: Hastanın uyanık olduğu süre boyunca kullanılan levodopa içeren ilaçlara göre LE hesaplanır.

Günün uyanık (genellikle 16 saat/gün) kullanılan tüm levodopa içeren formülasyonlardan elde edilen levodopa miktarı, Tablo 1'deki uygun doz çarpma faktörü kullanılarak LE'ye dönüştürülmeli ve ardından toplanmalıdır. Bu hesaplama için yalnızca levodopa ve COMT inhibitörleri dikkate alınır. Kurtarma levodopa tedavisi veya başka bir anti-Parkinson ilacı veya tedavisi, uyanık süre haricinde alınan (örneğin, gece dozları) ilaçlar dahil olmak üzere bu hesaplama dahil edilmez. COMT inhibitörü dozundan bağımsız olarak 24 saatlik bir süre içinde herhangi bir COMT inhibitörü alınırsa, LE toplamına Tablo 1'de gösterildiği gibi bir düzeltme faktörü uygulanmalıdır.



Tablo 1: Levodopa Eşdeğerlerinin (LE) Hesaplanması

Levodopa formülasyonu	Doz çarpma faktörü
Enteral süspansiyon dahil olmak üzere çabuk salımlı	1
Sürekli salımlı, kontrollü salımlı veya uzun süreli salımlı ^a	0,75
Herhangi bir COMT inhibitörü kullanılıyorsa, yukarıda hesaplanan LE'nin toplamı 1,33 ile çarpılır ^a	
^a Kombine LD/CD/ COMT-inhibitörleri formülasyonlarında bulunan levodopa, çabuk salımlı olarak sayılır ve COMT-inhibitörleri düzeltme faktörü için toplam çarpılmadan önce diğer tüm levodopa kaynaklarından LE'ye eklenmesi gerekir. (örn: COMT düzeltme faktörü tek başına LE'ye uygulanmaz.) CD = karbidopa; LD = levodopa; COMT = katekol-O-metil transferaz; LE = levodopa eşdeğerleri.	

Adım 2: PRODUODOPA'nın saatlik infüzyon hızı belirlenir.

Adım 1'de hesaplanan LE'ye göre önerilen PRODUODOPA başlangıç infüzyon hızları için Tablo 2'ye bakılır.

PRODUODOPA için Tablo 2'deki saatlik infüzyon hızı, tipik bir 16 saatlik uyanıklık süresi (LE₁₆) sırasında bir hastanın LE alımına dayanmaktadır.

Adım 1'de belirlenen LE, 16 saatten daha uzun veya daha kısa bir uyanıklık süresine dayanıyorsa, LE 16 saatlik bir süreye ayarlanmalıdır. 16 saatlik bir süreye ayarlamak için Adım 1'de hesaplanan LE alınır, hastanın tipik olarak uyanık olduğu saat sayısına bölünür ve ardından 16 ile çarpılır. Ardından PRODUODOPA'nın önerilen başlangıç infüzyon hızları için bkz. Tablo 2. Bir alternatif de başlangıç saatlik infüzyon hızını Tablo 2'de verilen formüle göre hesaplamaktır, ki burada X hastanın uyanık olduğu saatler/gün sayısıdır.

Bu adımda belirlenen saatlik infüzyon hızı, pompa programlanırken Temel infüzyon hızı olarak girilmelidir (ayrıntılar için pompa kullanım talimatlarına bakınız).



Tablo 2: Önerilen PRODUODOPA başlangıç saatlik infüzyon hızı

LE₁₆ (16 saatlik uyanıklık süresi boyunca alınan tüm oral LD içeren ilaçlardan elde edilen LE (mg))	Önerilen PRODUODOPA başlangıç saatlik infüzyon hızı (ml/saat)^a -24 saat süresince uygulanan
< 400	0,15
400-499	0,15-0,17
500-599	0,17-0,20
600-699	0,20-0,24
700-799	0,24-0,27
800-899	0,27-0,30
900-999	0,30-0,34
1000-1099	0,34-0,37
1100-1199	0,37-0,40
1200-1299	0,40-0,44
1300-1399	0,44-0,47
1400-1499	0,47-0,51
1500-1599	0,51-0,54
1600-1699	0,54-0,57
1700-1799	0,57-0,61
1800-1899	0,61-0,64
1900-1999	0,64-0,68
2000-2099	0,68-0,71
2100-2199	0,71-0,74
2200-2299	0,74-0,78
2300-2399	0,78-0,81
2400-2499	0,81-0,84
2500-2599	0,84-0,88
2600-2699	0,88-0,91
2700-2799	0,91-0,94
2800-2899	0,94-0,98
2900-2999	0,98-1,01
3000-3099	1,01-1,04
>3100	1,04



^a Saatlik infüzyon hızı, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir; burada X, LE'yi belirlemek için kullanılan hastanın uyanık olduğu saat sayısıdır (örn., yukarıdaki tabloda X=16).

$$\text{Saatlik infüzyon hızı (ml/sa)} = [(\text{LE} \cdot 0,92 \cdot 1,41) / 240] / X$$

"Önerilen PRODUODOPA başlangıç saatlik infüzyon hızını" oluşturmak için kullanılan varsayımlar:

- 16 saatteki toplam günlük LE, 24 saatlik dozlamayı hesaba katmak için %50 oranında artırılır.
- Subkutan foslevodopa, enteral olarak absorbe edilen levodopadan %8 daha fazla biyoyararlanımlıdır.
- Foslevodopa ve levodopa arasındaki moleküler ağırlık oranı 1,41:1'dir.
- Bir mililitre PRODUODOPA, 240 mg foslevodopa ve 12 mg foskarbidopa içerir.
- PH'li hastaların çoğu, uyanık oldukları süre boyunca (tipik olarak 16 saat/gün tedavi süresi) oral PH ilaçları ile tedavi edilir; 16 saatlik süre boyunca ihtiyaç duyulan foslevodopa miktarı hesaplandıktan sonra, 16 saatlik süre boyunca ihtiyaç duyulan mililitre miktarını belirlemek için 240 mg'a bölünür ve daha sonra saatlik infüzyon hızını belirlemek için 16 saate bölünür.

LE = levodopa eşdeğerleri; LD = levodopa.

Adım 3: Yükleme dozunun hacmi belirlenir.

PRODUODOPA tedavisini "Off" durumda başlatırken (veya pompa 3 saatten fazla kapalı kalmışsa) semptomatik kontrolü hızlı bir şekilde sağlamak için saatlik infüzyona başlamadan hemen önce bir yükleme dozu uygulanabilir. Yükleme dozları, pompa yoluyla veya oral hızlı salımlı karbidopa-levodopa tabletleri kullanılarak uygulanabilir.

Tablo 3, pompaya programlanacak önerilen PRODUODOPA yükleme dozu hacmini (ml) (ayrıntılar için pompa kullanım talimatlarına bakınız) ve çabuk salımlı levodopanin (mg) eşzamanlı uygulanan DOPA dekarboksilazın (örn., karbidopa, benserazid) periferik inhibitöründen bağımsız olarak karşılık gelen miktarını sağlar.

Tablo 3. Yükleme dozu için önerilen PRODUODOPA hacminin belirlenmesi

Pompaya programlanacak önerilen yükleme dozu hacmi (ml)	Yaklaşık karşılık gelen levodopa miktarı (mg)
0,6	100
0,9-1,2	150-200
1,5-1,8	250-300
2,0	350

0,1 ml PRODUODOPA 24 mg foslevodopa (yaklaşık 17 mg levodopaya eşdeğer) içerir. Pompa, 0,1 ml'lik artışlarla 0,1 ml'den maksimum 3,0 ml'ye kadar değişen bir yükleme dozu uygulayabilir.



Optimizasyon ve idame

Sağlık personeli, hastada en uygun klinik yanıtı elde etmek için başlangıç saatlik infüzyon hızını ayarlayabilir. Saatlik infüzyon hızı, 24 saatlik günlük infüzyon süresi boyunca sürekli olarak uygulanmalıdır. İstenirse sağlık personeli 2 alternatif saatlik infüzyon hızı (Düşük/Yüksek) programlayabilir ve etkinleştirebilir. Tüm infüzyon hızları 0,01 ml/saat'lik artışlarla ayarlanabilir (bu yaklaşık 1,7 mg levodopa/saate eşdeğerdir) ve 1,04 ml/saat'i (veya günlük yaklaşık 4.260 mg levodopa [günlük 6.000 mg foslevodopa]) aşmamalıdır. Pompa, hastaların önceden programlanmış akış hızlarında veya Ekstra Doz işlevinde değişiklik yapmasını önlemek için doz yapılandırmasına güvenli erişimi kapsar.

PRODUODOPA, sağlık personelinin kararına bağlı olarak tek başına veya gerekirse Parkinson hastalığına yönelik diğer tıbbi ürünlerle eş zamanlı alınabilir. PRODUODOPA infüzyonu sırasında, Parkinson hastalığı için birlikte kullanılan diğer ilaçların azaltılması ve ardından PRODUODOPA dozunda bir ayarlama yapılması düşünülebilir. PRODUODOPA'nın diğer levodopa içeren ilaçlarla veya sinaptik dopamin düzeylerini önemli ölçüde düzenleyen tıbbi ürünlerle (COMT inhibitörleri gibi) birlikte kullanımı incelenmemiştir.

Alternatif akış hızı

Pompa ayrıca hasta kullanımı için programlanacak 2 alternatif infüzyon hızı seçeneğine de izin verir (Düşük/Yüksek). Alternatif infüzyon hızları, sağlık personeli tarafından tarafından etkinleştirilmeli ve önceden programlanmalıdır ve fonksiyonel talepteki değişiklikleri hesaba katmak için hastalar tarafından seçilebilir, örneğin, gece dozunun azaltılması veya uzun süreli yoğun aktivite için dozun artırılması (detaylar için pompanın kullanım talimatlarına bakın).

Ekstra dozlar

Sağlık personeli tarafından etkinleştirildiyse hastalar sürekli infüzyon sırasında yaşanan akut "Off" semptomları yönetmek için kendi kendilerine Ekstra Doz uygulayabilir. Ekstra Doz hacmi 5 seçenek arasından seçilebilir (bkz. Tablo 4). Ekstra Doz özelliği, saatte en fazla 1 ekstra doz ile sınırlıdır. Hasta tarafından 24 saat/gün tedavi süresince 5 veya daha fazla ekstra doz kullanılıyorsa, Temel İnfüzyon Hızının revizyonu düşünülmelidir. Bu işlevi etkinleştirme becerisi ve ekstra dozlar arasında gereken minimum süre sağlık personeli tarafından belirlenir ve hasta tarafından değiştirilemez (Ekstra Doz özelliğinin programlanmasıyla ilgili ayrıntılar için pompa kullanım talimatlarına bakın).



Tablo 4. PRODUODOPA için ekstra doz seçeneđi

PRODUODOPA hacmi (ml)	Levodopa eşdeğerleri (mg)
0,10	17
0,15	25,5
0,20	34
0,25	42,5
0,30	51

Uygulama şekli:

PRODUODOPA, göbek çevresindeki 5 cm yarıçaplı bir alandan kaçınarak, tercihen karın bölgesine subkütan olarak uygulanır. Bu ürünü hazırlarken ve uygularken aseptik teknik kullanılır. İlaç sürekli infüze edildiğinde infüzyon seti (kanül) 3 güne kadar yerinde kalabilir. İnfüzyon bölgesi değiştirilir ve en az 3 günde bir yeni bir infüzyon seti kullanılır. Yeni infüzyon yerlerinin önceki 12 gün içinde kullanılan yerlerden en az 2,5 cm uzakta olması önerilir. PRODUODOPA, hassas, zarar görmüş, kırmızı veya dokunmakla sert olan bölgelere uygulanmamalıdır. PRODUODOPA'nın uygulaması için, kullanıma uygun steril, tek kullanımlık infüzyon bileşenleri (enjektör, infüzyon seti ve flakon adaptörü) kullanılarak yalnızca Vyafuser pompası kullanılmalıdır (ayrıntılar için pompa kullanım talimatlarına bakın). PRODUODOPA ile tedaviye başlamadan önce ve gerekirse daha sonra hastalar PRODUODOPA'nın doğru kullanımı ve uygulama sistemi (pompa, çözelti flaconu, flakon adaptörü, enjektör, infüzyon seti, taşıma aksesuarı, şarj edilebilir pil ve şarj cihazı) konusunda eğitilmelidir.

Bir Farmakokinetik çapraz geçiş çalışmasında, PRODUODOPA'nın kol ve uyluğa uygulanması, neredeyse karın bölgesine eşdeğer maruziyet ile sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 5.2). Kola ve uyluğa uygulamanın uzun vadeli güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

İlaç, Bölüm 6.4'te açıklandığı gibi saklanmalı ve kullanılmalıdır. İlaç flakonları yalnızca tek kullanımlıktır. Bir flakonun içeriği enjektöre aktarıldıktan sonra enjektörün içeriği 24 saat içinde uygulanmalıdır. Kullanılmış ilaç flakonları ve enjektörler yerel düzenlemelere göre atılmalıdır. Enjektörler, içinde ürün kalsa bile sağlık personeli tarafından belirtildiği şekilde atılmalıdır (bkz. bölüm 6.6).

Tedavinin kesilmesi

Alternatif dopaminerjik tedavi uygulanmadan PRODUODOPA'nın aniden kesilmesinden veya hızlı doz azaltılmasından genel olarak kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

PRODUODOPA, örneğin hasta duş alırken olduğu gibi kısa süreler için başka bir işlem yapılmadan durdurulabilir. Bir saatten uzun için yeni bir infüzyon seti (tüp ve kanül) kullanılmalı ve farklı bir infüzyon bölgesi seçilmelidir. İnfüzyona 3 saatten daha uzun süre ara



verilirse, semptom kontrolünü hızla yeniden sağlamak için, eğer sağlık uzmanları tarafından izin verildiyse, hasta da kendi kendine bir yükleme doz uygulayabilir.

PRODUODOPA ile tedaviye uzun süre ara verilirse (>24 saat) veya kalıcı olarak kesilirse, sağlık personeli uygun alternatif dopaminerjik tedavi (örn. oral levodopa/karbidopa) belirlemelidir. PRODUODOPA tedavisine, PRODUODOPA'nın başlatılmasına ilişkin talimatlar izlenerek herhangi bir zamanda yeniden başlanabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

PRODUODOPA'nın farmakokinetiği herhangi bir özel popülasyonda değerlendirilmemiştir. PRODUODOPA'nın, halihazırda stabil bir oral levodopa dozu almakta olan Parkinson hastalarında kullanılması amaçlanmıştır. Maruziyetteki farklılıkların klinik olarak anlamlı olmadığı değerlendirilmiştir çünkü PRODUODOPA hastalar tedaviye başladığında optimize edilmektedir. Bu nedenle, eşdeğişken etkilerin klinik etkililiği veya güvenliliği etkilemesi beklenmemektedir.

Levodopa ve karbidopanın özel popülasyonlardaki farmakokinetiğiyle ilgili daha fazla bilgi için bölüm 5.2'ye bakınız.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

PRODUODOPA'nın böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetiği belirlenmemiştir.

Önerilen en yüksek klinik foslevodopa/foskarbidopa dozundan (6000/300 mg/gün foslevodopa/foskarbidopa) beklenen günlük fosfor yükü yaklaşık 700 mg'dır; ki bu Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Bilimler Akademisi diyet referansı üst sınırı olan 3000 mg/gün'den önemli ölçüde daha azdır; ancak, diyaliz gerektiren Son Dönem Böbrek Yetmezliği olan hastalarda PRODUODOPA ile ilgili herhangi bir farmakokinetik veya güvenlilik verisi yoktur. Bu nedenle, böbreklerin fosfatı elimine etme yeteneğinin azalması nedeniyle PRODUODOPA ile tedavi gerektiren diyaliz tedavisi gören Son Dönem Böbrek Yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

PRODUODOPA'nın farmakokinetiği pediyatrik popülasyonda değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

PRODUODOPA infüzyonunu takiben yaşın levodopa farmakokinetiği üzerindeki etkisi özel olarak herhangi bir özel popülasyonda değerlendirilmemiştir. Yaşın levodopa farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve çalışmalar, yaşla birlikte levodopa kleresinde mütevazı bir azalma göstermişlerdir.

4.3 Kontrendikasyonlar

PRODUODOPA şu hastalarda kontrendikedir:

- Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık



- Dar açılı glokom
- Şiddetli kalp yetmezliği
- Akut inme
- Şiddetli kardiyak aritmi
- Selektif olmayan MAO inhibitörleri ve selektif MAO tip A inhibitörleri PRODUODOPA ile birlikte kullanımda kontrendikedir. Bu inhibitörler PRODUODOPA tedavisine başlamadan en az iki hafta önce kesilmelidir. PRODUODOPA, MAO tip B'ye (örn. selejilin HCl) yönelik seçiciliğe sahip MAO inhibitörünün üretici tarafından önerilen dozuyla birlikte uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.5).
- Adrenerjik aktiviteye sahip ilaçların kontrendike olduğu durumlar (feokromositoma, hipertiroidizm ve Cushing sendromu).

Levodopa malign melanomu aktive edebileceğinden, PRODUODOPA teşhis edilmemiş şüpheli deri lezyonları veya melanom öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PRODUODOPA için özel uyarılar ve önlemler

Aşağıdaki uyarılar ve önlemler levodopa için ve dolayısıyla PRODUODOPA için de geneldir.

- PRODUODOPA, ilaca bağlı ekstrapiramidal reaksiyonların tedavisi için önerilmez.
- PRODUODOPA tedavisi, ileri kardiyovasküler veya pulmoner hastalığı, bronşiyal astımı, renal, hepatik veya endokrin hastalığı veya peptik ülser hastalığı veya konvülsiyon hikayesi olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.
- Miyokard enfarktüsü hikayesi olan ve rezidüel atriyal nodal veya ventriküler aritmisi bulunan hastalarda, başlangıç dozu ayarlaması sırasında kardiyak fonksiyonlar titizlikle izlenmelidir.
- PRODUODOPA ile tedavi edilen bütün hastalar, mental değişiklikler, intihar eğilimi gösteren depresyon ve diğer ciddi mental değişikliklerin gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir. Geçmişinde veya mevcut psikoza olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Dopamin agonistleri ve/veya PRODUODOPA dahil levodopa içeren diğer dopaminerjik tedaviler kullanılarak tedavi edilen hastalarda daha yüksek sıklıkta halüsinasyon meydana gelebilir. Bu tür semptomlar gelişirse tedavinin gözden geçirilmesi önerilir.
- Dopamin reseptör bloke edici özelliklere sahip antipsikotiklerin, özellikle de D2 reseptör antagonistlerinin birlikte kullanımında çok dikkatli olunmalı ve hasta, antiparkinson etkilerin ortadan kalkması veya Parkinson semptomlarının kötüleşmesi açısından dikkatle gözlemlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).
- Kronik geniş açılı glokomu olan hastalar, verilen intra- oküler basınç iyi kontrol edilmesi ve tedavi sırasında intra-oküler basınçtaki değişimler açısından hasta dikkatle izlenmesi koşuluyla PRODUODOPA ile dikkatle tedavi edilebilir.
- PRODUODOPA ortostatik hipotansiyonu indükleyebilir. Bu nedenle PRODUODOPA, ortostatik hipotansiyona neden olabilen diğer ilaçları alan hastalara dikkatle verilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).
- Levodopa, Parkinson hastalığı olan hastalarda uyku hali ve aniden uykuya dalma episodları ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, araba ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.7).
- Anti-Parkinson ilaçların aniden bırakılması halinde, kas rijiditesi, vücut sıcaklığında artış, mental değişiklikler (ajitasyon, konfüzyon, koma) ve serum kreatin fosfokinaz



düzeylerinde artışla görülen Nöroleptik Malign Sendromuna (NMS) benzeyen semptom kompleksi bildirilmiştir. Parkinson hastalığı olan hastalarda Nöroleptik Malign Sendromuna sekonder rabdomiyoliz veya şiddetli diskinezi seyrek olarak gözlenmiştir. Bu nedenle, özellikle antipsikotik alan hastalarda, levodopa/karbidopa kombinasyonlarının ani doz azaltımı veya kesilmesi durumlarında hastalar dikkatle gözlenmelidir. PRODUODOPA ile ilişkilendirilen herhangi bir NMS veya rabdomiyoliz vakası bildirilmemiştir.

- Hastalar dürtü kontrol bozukluklarının gelişimi açısından düzenli bir şekilde izlenmelidir. Dopamin agonistleri ve/veya PRODUODOPA dahil levodopa içeren diğer dopaminerjik tedaviler ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama, libidoda artış ve hiperseksüalite, kompulsif harcama veya satın alma, aşırı yeme ve kompulsif yeme dahil dürtü kontrol bozuklukların davranışsal semptomlarının meydana gelebileceği konusu hastalara ve bakım veren kişilere söylenmelidir. Bu gibi semptomlar gelişirse tedavinin yeniden gözden geçirilmesi önerilmektedir.
- Epidemiyolojik çalışmalar, Parkinson hastalığı olan hastaların genel popülasyona göre melanom geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Gözlenen risk artışının Parkinson hastalığından mı yoksa Parkinson hastalığını tedavi etmek için kullanılan ilaçlar gibi diğer faktörlerden mi kaynaklandığı net değildir. Bu nedenle, hastalara ve sağlayıcılara PRODUODOPA'yı herhangi bir endikasyon için kullanırken düzenli olarak melanomları izlemeleri önerilir. İdeal olarak, periyodik cilt muayeneleri, uygun yetkinliğe sahip kişiler (örn. Dermatologlar) tarafından yapılmalıdır.
- Dopamin Disregülasyon Sendromu (DDS), levodopa/karbidopa ile tedavi edilen bazı hastalarda görülen ürünün aşırı kullanıma neden olan bir bağımlılık bozukluğudur. Hasta ve bakım verenler, tedaviye başlamadan önce DDS gelişme olasılığı riski konusunda uyarılmalıdır.
- Levodopanin indüklediği diskineziyi önlemek için PRODUODOPA dozunda azaltma gerekebilir.
- PRODUODOPA ile uzun süreli tedavi sırasında hepatik, hematopoetik, kardiyovasküler ve renal fonksiyonların periyodik değerlendirmelerinin yapılması önerilir.
- PRODUODOPA foskarbidopanin bir bozunma ürünü olan, genotoksik ve muhtemelen karsinojenik olan hidrazin içermektedir. PRODUODOPA'nın medyan günlük dozu günlük dozu yaklaşık 2541 mg/gün foslevodopa ve 127 mg/gün foskarbidopadır. Önerilen maksimum günlük dozu 600 mg foslevodopa ve 300 mg foskarbidopadır. Bu, maksimum 0,5 mg/gün olmak üzere 0,2 mg/gün medyan maruziyete kadar hidrazini içerir. Hidrazin maruziyetinin klinik önemi bilinmemektedir.
- Uygulama sistemini idare etme yeteneğinde azalma komplikasyonlara neden olabilir. Bu tip hastalarda bir bakıcı (hemşire veya yakın akraba) hastaya yardımcı olmalıdır.
- Bradikinezinin ani veya kademeli kötüleşmesi, cihazda herhangi bir nedenle oluşan bir tıkanmaya işaret edebilir. Bu nedenin bulunması gerekir.
- Levodopa/karbidopa içeren ürünlerle tedavi edilen hastalarda polinöropati bildirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce hastaları polinöropati öyküsü veya belirtileri ve bilinen risk faktörleri açısından ve sonrasında periyodik olarak değerlendirin.
- PRODUODOPA alan hastalarda infüzyon yeri olayları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Riski azaltmak için bu ilacı kullanırken aseptik tekniklerin uygulanması ve infüzyon bölgesinin sık sık değiştirilmesi önerilir. Klinik çalışmalarda, infüzyon bölgesi reaksiyonları bildiren az sayıda hastada infüzyon bölgesi enfeksiyonları da görülmüştür. Bu nedenle, ciddi infüzyon bölgesi reaksiyonlarının ve infüzyon bölgesi enfeksiyonlarının dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.



PRODUODOPA sodyum içerir.

PRODUODOPA her “ml”sinde 42,4 mg (yaklaşık 1,84 mmol) sodyum içerir, bu da DSÖ tarafından önerilen maksimum günlük diyet sodyum alımının %2,1'ine eşdeğerdir. Bu ilacın maksimum günlük dozu, DSÖ tarafından önerilen maksimum günlük sodyum alımının %54'ünü içerir.

PRODUODOPA'nın sodyum oranı yüksektir. Bu durum, özellikle düşük tuz diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

PRODUODOPA ile etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Aşağıdaki etkileşimler levodopa/karbidopa jenerik kombinasyonuna ait bilgilerdir.

Aşağıdaki ilaçlarla PRODUODOPA birlikte kullanıldığında dikkatli olunması gerekir:

Antihipertansifler

Antihipertansif alan hastalarda tedaviye levodopa ve bir dekarboksilaz inhibitörü kombinasyonu eklendiğinde semptomatik postural hipotansiyon ortaya çıkmıştır. Antihipertansif ilaç dozunun ayarlanması gerekebilir.

Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlarla karbidopa/levodopa preparatlarının birlikte kullanılması sonucunda hipertansiyon ve diskinezi de dahil, advers reaksiyonlar seyrek olarak bildirilmiştir. (örn. amoksapin ve trimipramin)

COMT inhibitörleri (örn. tolkapon, entakapon, opikapon)

COMT (katekol-O-metil transferaz) inhibitörleri ile PRODUODOPA'nın birlikte kullanımı levodopanın biyoyararlanımını arttırabilir. PRODUODOPA dozunda ayarlama gerekebilir.

Diğer ilaçlar

Dopamin reseptör antagonistleri (fenotiyazinler, butirofenonlar ve risperidon gibi bazı antipsikotikler ve metoklopramid gibi antiemetikler), benzodiazepinler, izoniazid, fenitoin ve papaverin, levodopanın terapötik etkisini azaltabilir. PRODUODOPA ile birlikte bu ilaçları alan hastalar terapötik yanıtın kaybı açısından dikkatle izlenmelidir.

PRODUODOPA alan hastalarda, MAO tip B (örn. selejilin HCl) için selektif olan inhibitörler dışında MAO inhibitörleri kontrendikedir. Tip B'ye yönelik seçiciliği olan MAO inhibitörü eklenildiğinde PRODUODOPA dozunun azaltılması gerekebilir.

Selejilin ve levodopa-karbidopa'nın birlikte kullanımını ciddi ortostatik hipotansiyon ile ilişkilendirilmiştir.

Amantadin, levodopa ile sinerjistik etkiye sahiptir ve levodopa ile ilişkili advers olayları arttırabilir. PRODUODOPA dozunun ayarlanması gerekebilir.

Sempatomimetikler (örneğin, bunlarla sınırlı olmayan adrenerjik ilaçlar - salbutamol, fenilefrin, izoproterenol, dobutamin) levodopa ile ilişkili kardiyovasküler yan etkileri arttırabilir.

Foskarbidopa, in vitro olarak potansiyel bir CYP1A2 indükleyicisi olarak tanımlanmıştır. PRODUODOPA hassas CYP1A2 substratları (örn. Fluvoksamin, klozapin, kafein, teofilin,



duloksetin ve melatonin) ile kombinasyon halinde reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Bu bulgunun klinik önemini değerlendirmek için hiçbir klinik DDI çalışması yapılmamıştır.

4.6 Üreme yeteneği/ fertilite, hamilelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PRODUODOPA'nın, yüksek derecede etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tedavinin anne açısından faydası, fötüs açısından olası risklere ağır basmadığı takdirde önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

PRODUODOPA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan levodopa ve karbidopa çalışmaları üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. PRODUODOPA'nın gebelik döneminde ve doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımı tedavinin anne açısından faydası, fötüs açısından olası risklere ağır basmadığı takdirde önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Levodopa ve olası levodopa metabolitleri anne sütüne geçmektedir. Levodopa tedavisi sırasında laktasyonun baskılandığına dair kanıtlar bulunmaktadır.

Karbidopanın veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar karbidopanın anne sütüne geçtiğini göstermektedir.

PRODUODOPA veya metabolitlerinin yenidoğan/infantlardaki etkisi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. PRODUODOPA ile tedavi sırasında emzirme bırakılmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Üreme çalışmalarında, levodopa/karbidopa alan sıçanlarda fertilitede herhangi bir etki gözlemlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PRODUODOPA araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Levodopa ve karbidopa baş dönmesine ve ortostatik hipotansiyona neden olabilir. Bu nedenle araç veya makine kullanırken dikkat edilmelidir. PRODUODOPA ile tedavi edilen ve uyku hali ve/veya ani uykuya dalma episodları gösteren hastalar, kendilerini ve başkalarını ciddi yaralanma veya ölüm riskiyle karşı karşıya bırakabileceğinden (örn., operasyon makineleri), tekrarlayan episodları ve uykuya dalma durumu iyileşinceye kadar, araba ve dikkat gerektiren araç ve makineleri kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Tüm Faz 3 çalışmalarında PRODUODOPA'ya maruz kalan hastalarda en sık görülen advers reaksiyonlar (\geq % 10), infüzyon bölgesi olayları (infüzyon bölgesi eritemi, infüzyon bölgesi selülit, infüzyon bölgesi nodülü, infüzyon bölgesi ağrısı, infüzyon bölgesi ödemi, infüzyon bölgesi reaksiyonu ve infüzyon bölgesi enfeksiyonu), halüsinasyon, düşme ve anksiyeteydi.



Tablo halinde advers reaksiyon listesi

Tüm Faz 3 çalışmalarında PRODUOPA'ya maruz kalan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (379 hasta toplam maruz kalma 414,3 kişi-yıl, 230 kişi ≥ 6 ay maruz kalmış, 204 kişi ≥ 12 ay maruz kalmış) veya tedaviyle ortaya çıkan sıklıklara dayanan DUODOPA İntestinal Jel verileri, atanan nedenselliğe bakılmaksızın, MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiş olarak Tablo 5'te verilmiştir. Advers reaksiyon sıklıkları şu kurala dayanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); ve çok seyrek ($< 1/10.000$).

Tablo 5. Advers reaksiyonların listesi

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	İnfüzyon bölgesi selülit İnfüzyon bölgesi enfeksiyonu İdrar yolu enfeksiyonu ^b
	Yaygın ^a	İnfüzyon bölgesi absesi
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın	Anemi ^b
	Yaygın olmayan	Lökopeni ^b Trombositopeni ^b
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Anafilaktik reaksiyon ^{b,e}
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	İştah azalması
Psikiyatrik hastalıkları	Çok yaygın	Anksiyete Depresyon Halüsinasyon ^c
	Yaygın	Anormal rüyalar ^b Ajitasyon ^b Konfüzyonel durum Delüzyon Dürtü kontrolü bozukluğu İnsomni Paranoya Psikotik bozukluk Uyku atakları ^b Uyku bozukluğu ^b İntihar düşüncesi
	Yaygın olmayan	Tamamlanmış intihar ^b Demans ^b Dezoryantasyon (yönelim bozukluğu) ^b Dopamin Disregülasyon Sendromu Öforik ruh hali ^b Korku ^b Libido artışı ^b



		Kabus ^b İntihar giriřimi ^b
	Seyrek	Anormal dūřünceler ^b
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Biliřsel bozukluk Bař dōnmesi Postūral bař dōnmesi Diskinezi Distoni Bař ađrısı Hipoestezi On-Off fenomeni Parestezi Polinōropati ^d Somnolans Senkop Tremor ^b
	Yaygın olmayan	Ataksi ^b Konvūlsiyon ^b Yūryūř bozukluđu ^b
Gōz hastalıkları	Yaygın olmayan	Açı kapanması glokomu ^b Blefarospazm ^b Diplopi ^b Optik iskemik nōropati ^b Gōrūř bulanıklıđu ^b
Kardiyak hastalıkları	Yaygın	Dūzensiz kalp atıřı ^b
	Yaygın olmayan	Çarpıntı
Vasküler hastalıkları	Yaygın	Hipertansiyon Hipotansiyon Ortostatik hipotansiyon
	Yaygın olmayan	Flebit ^b
Solunum, gōđüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın	Dispne Orofarinkste ağrı ^b
	Yaygın olmayan	Disfoni ^b
	Seyrek	Anormal solunum ^b
Gastrointestinal hastalıkları	Yaygın	Abdominal distansiyon ^b Abdominal ağrı Konstipasyon Diyare Ağız kuruluğu Disguzi ^b Dispepsi ^b



		Disfaji ^b Flatulans ^b Mide bulantısı Kusma
	Yaygın olmayan	Tükürük hipersekresyonu ^b
	Seyrek	Bruksizm ^b Tükürükte renk değişikliği ^b Glossodini ^b Hıçkırık ^b
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Kontakt Dermatit ^b Hiperhidroz ^b Kaşıntı Döküntü
	Yaygın olmayan	Alopesi ^b Eritem ^b Ürtiker ^b
	Seyrek	Terde renk değişikliği ^b Malign melanom ^b
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Kas spazmları Boyun ağrısı ^b
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın	Üriner inkontinans Üriner retansiyon
	Yaygın olmayan	Kromatüri ^b
	Seyrek	Priapizm ^b
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Çok yaygın	İnfüzyon bölgesinde eritem İnfüzyon bölgesi reaksiyonu İnfüzyon bölgesinde nodül İnfüzyon bölgesinde ödem İnfüzyon bölgesinde ağrı
	Yaygın ^a	Asteni Yorgunluk İnfüzyon bölgesinde morarma İnfüzyon bölgesinde ekfoliasyon İnfüzyon bölgesinde ekstrasvazasyon İnfüzyon bölgesinde hematom İnfüzyon bölgesinde hemoraj İnfüzyon bölgesinde endürasyon İnfüzyon bölgesinde enflamasyon İnfüzyon bölgesinde iritasyon İnfüzyon bölgesinde kitle İnfüzyon bölgesinde papül İnfüzyon bölgesinde pruritus



		İnfüzyon bölgesinde döküntü İnfüzyon bölgesinde şişme Halsizlik Periferik ödem Ağrı ^b
	Yaygın olmayan	Göğüs ağrısı ^b
Araştırmalar	Yaygın	Artmış amino asit düzeyi (Metilmalonik asit artışı) ^b Kan homosistein düzeyinde artış ^b B6 vitamini azalması Vitamin B12 eksikliği ^b Ağırlık azalması Ağırlık artışı ^b
Yaralanma ve zehirlenme	Çok yaygın	Düşme
<p>^a İnfüzyon bölgesi olaylarına ilişkin yaygın advers reaksiyonlar \geq%2 ise dahil edilmiştir.</p> <p>^b Bu advers reaksiyonlar, DUODOPA İntestinal Jel ile ilaca bağlı olaylar olarak tanımlanmıştır. Ancak bu olaylar PRODUODOPA için advers reaksiyon olarak değerlendirilmemiştir.</p> <p>^c Halüsinasyon; halüsinasyon, görsel halüsinasyon, işitsel halüsinasyon, koku alma halüsinasyonu, taktıl halüsinasyonlar ve karışık halüsinasyonları içerir.</p> <p>^d Polinöropati; periferik nöropati, polinöropati, azalmış titreşim duyusu, periferik sensoryel nöropati, duyu bozukluğu ve duyu kaybı içerir.</p> <p>^e Pazarlama sonrası verilere dayanarak</p>		

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

İnfüzyon bölgesi olayları

Faz 3 çalışmalarında, PRODUODOPA ile ilişkili en sık AO'lar infüzyon bölgesi reaksiyonları %77,6 (N=294) ve infüzyon bölgesi enfeksiyonlarıdır %41,4 (N=157). Klinik çalışmalarda PRODUODOPA ile subkutan infüzyonlarda yaygın olarak görülen infüzyon bölgesi reaksiyonları ve enfeksiyonları dahil infüzyon bölgesi olayları gözlemlenmiştir. İnfüzyon bölgesi olaylarının çoğu ciddi değildi, hafif veya orta şiddetteydi ve kendiliğinden veya antibiyotik ve/veya insizyon ve drenaj gibi tedavilerle düzeldi. İnfüzyon bölgesi enfeksiyonu olan üç denekte hastaneye yatışla sonuçlanan sepsis komplikasyonu görülmüştür. İnfüzyon bölgesinde, basınç uyguladığımızda sıcaklıkla ilişkili kızarıklık, şişme, ağrı ve renk değişikliği gibi potansiyel bir enfeksiyonu gösterebilecek herhangi bir cilt değişikliği izlenir. Bu ilacı kullanırken aseptik teknikler uygulanmalıdır ve bu cilt değişikliklerini görürseniz yeni bir infüzyon seti kullanarak infüzyon bölgesini her 3 günde birden daha sık aralıklarla değiştirmeyi düşününüz. Yeni infüzyon bölgelerinin daha önce 12 günde kullanılan bölgelerden en az 2,5 cm uzakta olması önerilir.

Laboratuvar değerleri: Aşağıdaki laboratuvar anormallikleri levodopa/karbidopa tedavisi ile bildirilmiştir ve bu nedenle, PRODUODOPA ile hasta tedavisinde dikkate alınmalıdır: üre nitrojeni, alkalın fosfatazlar, S-AST, S-ALT, LDH, bilirubin, kan şekeri, kreatinin, ürik asit yüksekliği ve pozitif Coomb testi ve düşük hemoglobin ve hematokrit değerleri. İdrarda lökositler, bakteri ve kan bildirilmiştir. Levodopa/karbidopa ve dolayısıyla PRODUODOPA,



idrar ketonunu test etmek için bir ölçüm çubuğu kullanıldığında yanlış pozitif sonuca neden olabilir; bu reaksiyon idrar örneğinin kaynatılmasıyla değişmez. Glukoz oksidaz yöntemlerinin kullanılması glukozüri için yanlış negatif sonuçlar verebilir.

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: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

PRODUODOPA ile doz aşımı durumunda infüzyon derhal durdurulmalıdır. Akut aşırı doz PRODUODOPA tedavisi, akut aşırı doz levodopa tedavisi ile aynıdır; ancak piridoksinin PRODUODOPA'nın etkisinin geri döndürülmesinde hiçbir etkisi yoktur. Elektrokardiyografik izlem kullanılmalı ve hasta kardiyak aritmi gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir; gerekirse uygun bir antiaritmik tedavi verilmelidir. Hastalar ayrıca hipotansiyon açısından izlenmelidir. Hastanın PRODUODOPA ile birlikte başka tıbbi ürünler almış olma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-Parkinson ilaçları, foslevodopa ve dekarboksilaz inhibitörü

ATC kodu: N04BA07

Etki mekanizması:

PRODUODOPA (foslevodopa/foskarbidopa) 240 mg/12 mg/ml infüzyonluk çözelti, mevcut tıbbi tedavi ile yeterince kontrol altına alınamayan ileri evre Parkinson hastalarında 24 saat/gün sürekli subkutan infüzyon için levodopa monofosfat ve karbidopa monofosfatın (oran 20:1) bir ön ilaç kombinasyonudur. Foslevodopa ve foskarbidopa, *in vivo* olarak levodopa ve karbidopaya dönüştürülür. Levodopa, beyindeki dopamine dekarboksilasyondan sonra Parkinson hastalığının semptomlarını hafifletir. Kan-beyin bariyerini geçmeyen karbidopa, levodopanin dopamine ekstraserebral dekarboksilasyonunu inhibe ederek beyne taşınması ve dopamine dönüşmesi için daha fazla miktarda levodopanin mevcut olmasını sağlar.

Farmakodinamik etkiler:

PRODUODOPA subkutan uygulama ve DUODOPA intestinal uygulamanın benzer levodopa C_{maks}, EAA ve dalgalanma derecesine sahip olduğu gösterilmiştir, bu da benzer bir etkililik profilini destekler. PRODUODOPA, DUODOPA ile aynı levodopa konsantrasyonları elde ederek, ileri evre Parkinson hastalığı olan levodopaya yanıt veren hastalarda motor dalgalanmaları azaltır ve “On” zamanını artırır. Levodopanin plazma konsantrasyonları bireysel terapötik pencere içinde kararlı bir seviyede tutulduğundan motor dalgalanmalar ve



hiperkinezi veya diskinezi azalır. Motor semptomlar üzerindeki terapötik etki ("On" durum) ilk tedavi gününde elde edilir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

DUODOPA jel formülasyonu ile yapılan çalışmalar

Levodopa/karbidopa 100/25 mg tabletleri ile karşılaştırılarak DUODOPA intestinal jel sisteminin etkililiği, güvenliliği ve tolerabilitesini değerlendirmeye yönelik iki ayrı tasarlanmış, Faz 3, 12 haftalık, randomize, çift kör, çift plasebolu, etkin kontrollü, paralel grup, çok merkezli çalışmalarda doğrulanmıştır. Çalışmalar, levodopaya yanıt veren ve oral levodopa karbidopa ve diğer mevcut anti Parkinson tedavileri ile yapılan optimize tedaviye rağmen kalıcı motor dalgalanmaları yaşayan ileri derecedeki 71 Parkinson hastasıyla gerçekleştirilmiştir. İki çalışmanın sonuçları birleştirilmiş ve tek bir analiz gerçekleştirilmiştir.

Primer etkililik sonlanım noktasının (başlangıçtan sonlanım noktasına) normalize "Off" zamanındaki değişimin, son süregelen gözlem verilerine dayanan 'Parkinson Hastalığı Günlüğü'ne göre en küçük kareler yöntemi (LS) ile istatistiksel olarak anlamlı biçimde DUODOPA tedavi grubunun lehine olduğu görülmüştür. (Tablo 6)

Primer sonlanım noktası sonuçları, başlangıçtan, tüm başlangıç sonrası çalışma ziyaretlerindeki değişiklikleri inceleyen Karışık Model Tekrarlı Ölçümler (MMRM) analizi ile desteklenmiştir. Bu "Off" süresi analizi, 4. Haftada etkin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DUODOPA grubunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla geliştiğini göstermiş olup, bu gelişmenin 8, 10 ve 12. haftalarda da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir.

"Off" süresindeki bu değişiklik, "Parkinson Hastalığı Günlüğü" verilerine dayanarak DUODOPA intestinal jel tedavi grubu ile etkin kontrol grubu arasındaki çok şiddetli diskinezi olmaksızın ortalama günlük normalize "On" süresindeki başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı LS ortalama farkıyla bağlantılıdır. Başlangıç değerleri, randomizasyonun üç gün öncesinde ve oral tedavi standardizasyonundan 28 gün sonra toplanmıştır.

Tablo 6. Çok Şiddetli Diskinezi Olmaksızın "Off" Süresi ve "On" Süresinde Başlangıçtan Sonlanım Noktasına Değişim

Tedavi Grubu	N	Başlangıç Ortalaması (SD) (saat)	Sonlanım Noktası (SD) (saat)	LS Ortalama Değişiklik (SE) (saat)	LS Ortalama Fark (SE) (saat)	P değeri
Primer Ölçüm: "Off" süresi						
Aktif Kontrol ^a	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
DUODOPA intestinal jel	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
Kilit Sekonder Ölçüm: Özürleyici diskinezinin eşlik etmediği "On" süresi						
Aktif Kontrol	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		



DUODOPA intestinal jel	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059
SD = standart sapma; SE = standart hata;						
a. Aktif kontrol, oral levodopa/karbidopa 100/25 mg tabletler (Sinemet® tablet aşırı-kapsüllenmiş)						

Hiyerarşik test prosedürüne göre diğer sekonder etkililik sonlanım noktalarının analizleri, Parkinson Hastalığı Anketi (PDQ-39) Özet İndeksi (Parkinson Hastalığı kaynaklı hayat kalitesi indeksi), Klinik Global İzlenim (CGI-I) skoru ve Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) Bölüm II skoruna (Günlük Yaşam Aktiviteleri) ilişkin olarak oral levodopa/-karbidopa ile karşılaştırıldığında DUODOPA intestinal jel için istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar göstermiştir. PDQ-39 Özet İndeksi başlangıca göre DUODOPA intestinal jel grubu için 12. haftada 10,9 puanlık bir düşüş göstermiştir. Diğer sekonder sonlanım noktaları olan UPDRS Bölüm III skoru, EuroQol 5-Boyutlu Anketi (EQ-5D) Özet İndeksi ve Zarit Yük Anketi (ZBI) toplam skoru, hiyerarşik test prosedürüne dayanarak istatistiksel anlamlılığı karşılamamıştır.

354 hastada 12 ay boyunca DUODOPA'nın uzun süreli güvenilirlik ve tolerabilitesini değerlendirmek için bir Faz 3, açık etiketli, tek kollu, çok merkezli bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışma popülasyonu, mevcut Parkinson hastalığı medikal tedavileri ile optimize tedaviye rağmen ileri derecede Parkinson hastalığına sahip olan ve motor dalgalanmaları yaşayan levodopaya yanıt veren hastalardı. Ortalama günlük normalize "Off" süresi, çok şiddetli diskinezi olmadan "On" süresinde 4,8 saate karşılık gelecek şekilde Başlangıçtan Sonlanım Noktasına – 4,44 saat değişiklik göstermiştir (Başlangıçta 6,77 saat ve Sonlanım Noktasında 2,32 saat).

DUODOPA intestinal jelin, diskinezi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla 61 hastanın katılımıyla 12 hafta boyunca optimal medikal tedaviye (OMT) kıyasla açık etiketli, randomize, çok merkezli bir Faz 3 çalışması yürütülmüştür. Çalışma popülasyonu; levodopaya yanıtı olan, motor dalgalanmaları ve ileri evre Parkinson hastalığı OMT ile yetersiz şekilde kontrol edilen ve başlangıçtaki Birleşik Diskinezi Değerlendirme Skalası (UDysRS) Toplam Skoru ≥ 30 olan hastalardır. Başlangıçtan 12. haftaya kadar olan süreçte UDysRS toplam skorundaki değişiklik (primer etkililik sonlanım noktası), OMT grubuna kıyasla DUODOPA tedavi grubu lehinde istatistiksel olarak önemli bir LS Ortalama farkı (-15,05; $P < 0,0001$) ortaya koymuştur. Sabit sekans test prosedürü kullanılarak sekonder etkililik sonlanım noktalarının analizi; Parkinson hastalığı günlüğüyle ölçülen çok şiddetli diskinezi olmaksızın "On" süresi, Parkinson Hastalığı Anketi-8 (PDQ 8) özet indeksi, Klinik Global İzlenim Değişikliği (CGI-C) skoru, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Skalası (UPDRS) Bölüm II skoru ve Parkinson hastalığı günlüğüyle ölçülen "Off" süresi bakımından OMT'ye kıyasla DUODOPA lehine istatistiksel olarak önemli sonuçlar ortaya koymuştur. UPDRS Bölüm III skoru istatistiksel anlamlılık gerekliliklerini karşılamamıştır.

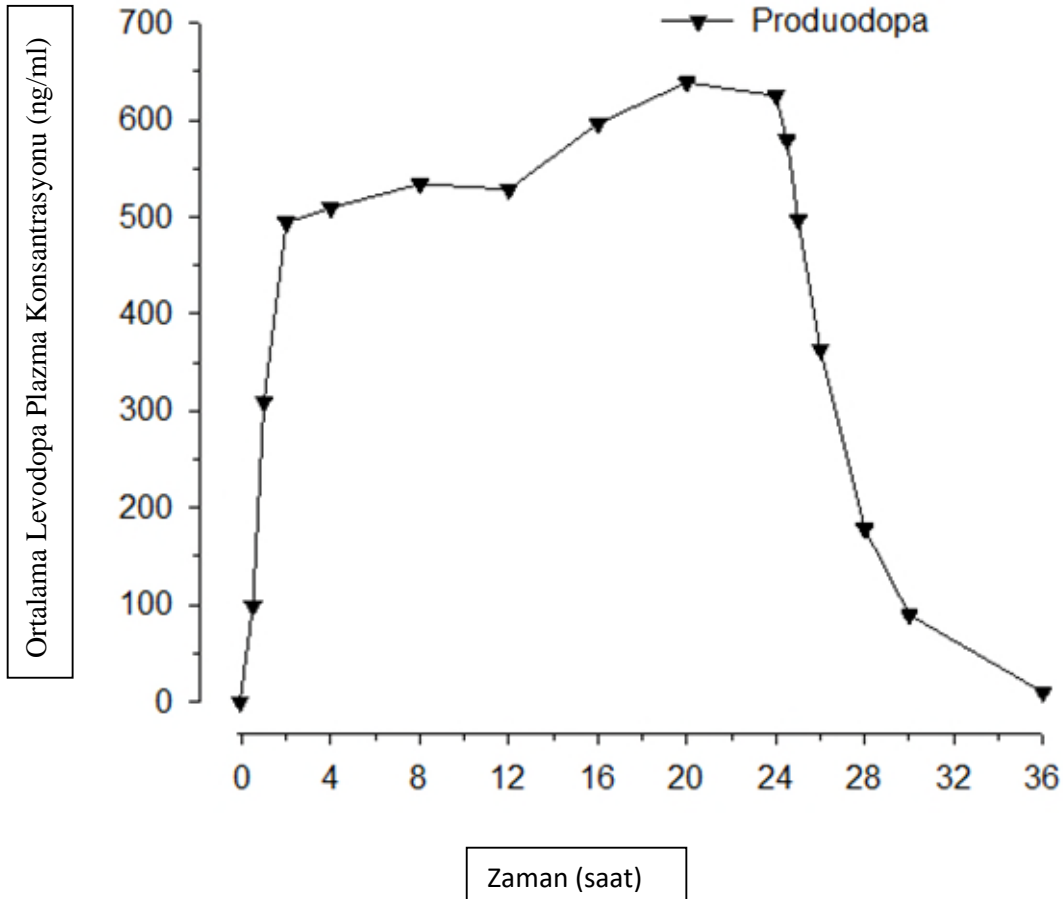
PRODUODOPA ile çalışmalar

PRODUODOPA, 24 saat/gün sürekli subkutan infüzyonu için amaçlanan bir çözeltide levodopa monofosfat ve karbidopa monofosfatın (oran 20:1) bir ön ilaç kombinasyonudur. Subkutan PRODUODOPA uygulamasının ve DUODOPA intestinal uygulamasının, benzer etkililik profilini destekleyen benzer levodopa C_{maks} ve EAA parametrelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmada, PRODUODOPA ve DUODOPA için sırasıyla 0,262 ve 0,404 dalgalanma değerleriyle stabil levodopa maruziyeti gösterilmiştir.



Sağlıklı gönüllülerde PRODUODOPA uygulamasının ardından, levodopa kararlı durumuna hızlı bir şekilde, genellikle iki saat içerisinde ulaşılır ve infüzyon süresi boyunca korunur. Aşağıdaki Şekil 1, 24 saatlik PRODUODOPA uygulamasının ardından levodopa maruziyetini göstermektedir.

Şekil 1: 24 saatlik PRODUODOPA infüzyonunu takiben ortalama Levodopa maruziyeti



Ek bir PK karşılaştırılabilirlik çalışmasından elde edilen sonuçlar, her ikisi de 24 saatlik bir süre boyunca verildiğinde PRODUODOPA ve DUODOPA arasında levodopa maruziyetinin karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir.

Bir Faz 3, çift-kör, çift-sağır, randomize, aktif-kontrollü, çok merkezli çalışma PRODUODOPA'nın ileri parkinson hastalarındaki (PH) etkisini değerlendirmek amacıyla 12 hafta boyunca yürütülmüştür. Toplam 145 hasta 1:1 oranıyla randomize edilmiş ve 141 hastaya 24 saat/gün sürekli subkütan PRODUODOPA uygulaması artı oral plasebo kapsülleri (N=74) veya 24 saat/gün sürekli subkütan plasebo çözeltisi uygulaması artı oral kapsüllü levodopa-karbidopa hızlı salım (IR) tabletleri (N=67) verilmiştir.

Çalışma popülasyonu levodopaya yanıtı motor dalgalanmaları mevcut ilaçlarıyla yetersiz kontrol edilen ve PH günlükleriyle değerlendirildiğinde en az 2,5 saat 'Off' süresi olan hastalardı.



PRODUODOPA, oral IR levodopa-karbidopa grubuyla karşılaştırıldığında başlangıçla 12. hafta arasında özürleyici diskinezi olmaksızın ‘on’ süresinde ve ‘off’ süresinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir (Tablo 7). Diğer sekonder sonlanım noktaları günlük yaşamın motor deneyimleri, sabah akinezi, uyku ve yaşam kalitesi göstergeleri hiyerarşik test işlemine dayanarak istatistiksel anlamlılığı karşılamamıştır.

Tablo 7. Primer ve Kilit Sekonder Ölçümlerde Başlangıçtan Sonlanım Noktasına olan Değişim

Tedavi Grubu	N	Başlangıç Ortalama (SS)	Başlangıçtan Sonlanım Noktasına Değişim Ortalama (SS)	LS Değişimin Ortalaması	LS Farkın Ortalaması	P değeri (%95 Güven Aralığı)
Primer Ölçüm						
Özürleyici diskinezi olmadan “On” süresi (saat) ^a						
Oral IR levodopa-karbidopa ^b	67	9,49 (2,62)	0,85 (3,46)	0,97		
PRODUODOPA	73	9,20 (2,42)	3,36 (3,62)	2,72	1,75	0,0083 (0.46, 3.05)
Sekonder Ölçüm						
“Off” süresi (saat) ^a						
Oral IR levodopa-karbidopa ^b	67	5,91 (1,88)	-0,93 (3,31)	-0,96		
“PRODUODOPA	73	6,34 (2,27)	-3,41 (3,76)	-2,75	-1,79	0,0054 (-3.03, -0.54)
SS = standart sapma;						
^a Parkinson Hastalığı (PH) günlüğünden türetilmiştir.						
^b Oral hızlı salımlı (IR) levodopa-karbidopa tabletleri.						

Toplam 110 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Çift-kör tedavi döneminde, oral IR levodopa-karbidopa grubundaki hastaların %7,5’i (N=5) ve PRODUODOPA grubundakilerin %35,1’i (N=26) erken dönemde ilacı bırakmıştır. PRODUODOPA grubunda ilacı kesmenin en sık nedeni %18,9’unda (N=14) advers olaylardır. PRODUODOPA grubundaki 74 hastanın biri analizden çıkarılmıştır çünkü kişinin etkililik modeli için geçerli başlangıç verileri yoktur (tablo 7’de N=73).

Analizin sonuçlarını daha konservatif bir varsayımla değerlendirmek için bir J2R duyarlılık analizi de yapılmıştır. J2R duyarlılık analizinin sonuçları primer analizin sonuçlarıyla tutarlıdır.



244 hastada 52 hafta boyunca sürekli subkutan PRODUODOPA infüzyonunun günde 24 saat maruziyetinin güveliliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek için Faz 3, açık etiketli, tek kollu bir çalışma yürütülmüştür. Çalışma popülasyonu, Parkinson hastalığı (PH) günlükleri tarafından değerlendirildiği üzere günde en az 2,5 saat “Off” zaman yaşayan, motor semptomları mevcut tedaviyle yeterince kontrol edilemeyen, levodopaya yanıtı Parkinson hastalarıydı. Toplam 137 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Çalışmaya devam etmemenin en sık nedenleri, advers olaylar (%26) ve onamin geri çekilmesidir (%16). Kişilerin \geq %10’unda bildirilen advers olaylar infüzyon bölgesi olayları, halüsinasyon, düşme, anksiyete ve baş dönmesidir. PRODUODOPA ile ilişkili en sık advers olaylar ciddi olmayan, hafif veya orta derece şiddetli infüzyon bölgesi olaylarıdır ve düzelmiştir.

PRODUODOPA'nın bu çalışmadaki güvenlilik profilinin özeti Bölüm 4.8'de verilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Pediyatrik

PRODUODOPA'nın 18 yaşın altındaki hastalardaki güveliliği kanıtlanmamış olup 18 yaşın altındaki hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

PRODUODOPA doğrudan subkutan boşluğa uygulanır ve hızla emilir ve levodopa ve karbidopaya dönüştürülür. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir faz 1 çalışmasında, levodopa ve karbidopa, ilk farmakokinetik toplama noktasında plazmada 30 dakika içinde saptanabilir. Çoğu hastada kararlı hal, PRODUODOPA dozu yükleme dozu ve ardından sürekli infüzyon olarak verildiğinde 2 saat içinde ulaşılmıştır.

PRODUODOPA'nın farklı subkutan bölgelerinde emilimini belirlemek için, 3 yönlü çapraz geçiş tasarımı kullanılarak sağlıklı gönüllülere karın, kol ve kalçadan PRODUODOPA uygulanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen farmakokinetik analiz, 3 bölgenin neredeyse aynı levodopa ve karbidopa maruziyetine sağladığını gösterdiğinden PRODUODOPA emiliminin farklı subkutan bölgelerde benzer olduğu düşünülmektedir.

PRODUODOPA'nın bağırsaktan emilimi olmadığından gıda levodopa/karbidopa emilimini veya maruziyetini değiştirmez.

Dağılım:

Levodopanin dağılım hacmi kısmen küçüktür. Eritrositler ve plazma arasındaki levodopanin bölünme oranı yaklaşık 1'dir. Levodopa, plazma proteinlerine ihmal edilebilir düzeyde bağlanır (<%10). Levodopa, büyük nötral amino asitlere yönelik taşıyıcı mekanizma ile beyne taşınır.

Karbidopa, plazma proteinine yaklaşık olarak %36 oranında bağlanır. Karbidopa kan-beyin bariyerini geçmez.

Hem foslevodopa hem de foskarbidopa, plazma proteinlerine düşük düzeyde bağlanır (%24-%26).

Biyotransformasyon:

Foslevodopa ve foskarbidopa ön ilaçları alkalik fosfatazlar tarafından hızla levodopa ve karbidopaya dönüştürülür. Levodopa esas olarak aromatik amino asit dekarboksilaz (AAAD)



ve COMT enzimleri tarafından metabolize edilir. Diğer metabolik yollar transaminasyon ve oksidasyondur. Levodopanin AAAD tarafından dopamine dekarboksilasyonu, herhangi bir enzim inhibitörünün birlikte uygulanmadığı durumlarda ana enzimatik yoldur. Levodopanin COMT tarafından O-metilasyonu sonucunda 3-O-metildopa oluşur. Karbidopa ile birlikte uygulandığında, levodopanin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 1,5 saattir.

Eliminasyon:

Karbidopa iki ana metabolite metabolize edilir (α -metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropiyonik asit ve α -metil-3,4-dihidroksifenilpropiyonik asit). Bu 2 metabolit büyük ölçüde değişmeden ya da glukuronid konjugatları olarak idrarla atılır. Değişmemiş karbidopa, toplam idrar ekskresyonunun %30'unu oluşturur. Karbidopanin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

PRODUODOPA, sabit dozda oral levodopa kullanan Parkinson hastalarında kullanılmak üzere tasarlanmıştır ve PRODUODOPA dozu, hastalar tedaviye başladıktan sonra optimize edilir.

Geriyatrik popülasyon:

PRODUODOPA infüzyonunu takiben yaşın levodopa farmakokinetiği üzerindeki etkisi özel olarak herhangi bir özel popülasyonda değerlendirilmemiştir. Yaşın levodopa farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve çalışmalar, yaşla birlikte levodopa kleresinde mütevazı bir azalma göstermişlerdir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

PRODUODOPA'nın böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetiği belirlenmemiştir.

Önerilen en yüksek klinik foslevodopa/foskarbidopa dozundan (6000/300 mg/gün foslevodopa/foskarbidopa) beklenen günlük fosfor yükü yaklaşık 700 mg'dır; ki bu Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Bilimler Akademisi diyet referansı üst sınırı olan 3000 mg/gün'den önemli ölçüde daha azdır; ancak, diyaliz gerektiren Son Dönem Böbrek Yetmezliği olan hastalarda PRODUODOPA ile ilgili herhangi bir farmakokinetik veya güvenlilik verisi yoktur. Bu nedenle, böbreklerin fosfatı elimine etme yeteneğinin azalması nedeniyle PRODUODOPA ile tedavi gerektiren diyaliz tedavisi gören Son Dönem Böbrek Yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Vücut ağırlığı:

PRODUODOPA infüzyonunu takiben vücut ağırlığının levodopa farmakokinetiği üzerindeki etkisi özel olarak değerlendirilmemiştir. Levodopa ile ilgili önceki çalışmalar, ağırlığın dağılım hacmini artırdığını ve levodopa maruziyetini azaltabileceğini göstermiştir.

Cinsiyet veya ırk:

PRODUODOPA uygulamasının ardından hem Japon deneklerde hem de Han Çinli deneklerde karbidopa ve levodopa maruziyetleri, Kafkas deneklerle benzerdi.

PRODUODOPA infüzyonunu takiben cinsiyetin farmakokinetik üzerindeki etkisi özel olarak değerlendirilmemiştir. Cinsiyetin levodopa farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve çalışmalar, levodopa maruziyetinde cinsiyete bağlı klinik olarak anlamlı bir fark olmadığını



göstermiştir. PRODUODOPA dozunu takiben, EAA'ya göre ağırlık yaklaşık %18 olarak dikkate alındığında levodopa maruziyeti kadınlarda daha yüksekti.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Konvansiyonel güvenlilik, farmakoloji, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Üreme toksisitesi çalışmalarında levodopa ve levodopa/karbidopa kombinasyonu tavşanlarda iç organlar ve iskeletle ilgili malformasyonlara yol açmıştır.

Hidrazin, foskarbidopanın bir bozunma ürünüdür. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda, hidrazin, özellikle inhalasyon maruziyeti ile kayda değer sistemik toksisite göstermiştir. Bu çalışmalar hidrazinin hepatotoksik olduğunu, MSS toksisitelerine sahip olduğunu (oral tedaviden sonra tanımlanmamasına rağmen) ve kanserojen olduğu kadar genotoksik olduğunu da göstermiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit 10N (pH ayarı için)
Hidroklorik asit, konsantr (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış: 20 ay.

Açıldıktan sonra: Hemen kullanınız. Ürün, flakondan enjektöre aktarıldıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C-8°C) saklayınız ve taşıyınız. Dondurmayınız.

Flakonların kırılmasını önlemek için flakonların dış kartonu içerisinde saklayınız.

28 güne kadar tek bir periyot için maksimum 30°C'ye kadar oda sıcaklığında saklanabilir. Flakon oda sıcaklığında saklandıktan sonra ürünü buzdolabına geri koymayınız. PRODUODOPA'nın buzdolabından ilk çıkarıldığı tarihi kartonun üzerindeki alana kaydediniz.

Tıbbi ürünün ilk açılışından sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

İnfüzyondan önce ilaç oda sıcaklığında olmalıdır. Kullanmadan önce buzdolabına konmuşsa, flakon buzdolabından çıkarılmalı ve direkt güneş ışığından uzakta 30 dakika boyunca oda sıcaklığında bekletilmelidir. Buzdolabından çıkarılınca, oda sıcaklığında bekletmek dışında



hiçbir yöntemle (flakonda veya enjektörde) ısıtılmamalıdır. Örneğin, mikrodalgada veya sıcak suda ısıtılmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Gri kauçuk tıpa alüminyum sıkıştırma kapağı ve turkuaz plastik açılır kapağa sahip Tip I şeffaf renksiz cam flakonda toplam 10 ml olmak üzere 7 flakon içeren karton kutu.

Kullanıma uygun steril, tek kullanımlık infüzyon bileşenleri (enjektör, infüzyon seti ve flakon adaptörü) ayrıca sağlanır.

Vyafuser pompası ayrı olarak sağlanmaktadır.

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

Flakonlar sadece tek kullanımlıktır. Bir flakonun tüm içeriği, uygulama için bir enjektöre aktarılmalıdır. Çözeltiyi seyreltmeyin veya enjektörü başka bir çözelti ile doldurmayın. Tıbbi ürünü enjektöre aktardıktan sonra flakonu atınız.

Açılmış bir flakonu tekrar kullanmayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

28 günlük oda sıcaklığı süresince kullanılmadıysa flakonu atın.

Tıbbi ürün enjektörde 24 saat kaldıktan sonra enjektörü ve enjektördeki kullanılmamış ürünü atınız. 24 saatten fazla aynı flakondan veya aynı enjektörden ürün kullanmayınız.

Kullanım talimatlarına dair genel bir bakış, kullanma talimatında verilmiştir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar San. ve Tic. Ltd. Şti.
Barbaros Mah. Begonya Sk.
Nidakule Ataşehir Batı blok No:1 İç Kapı No:33
Ataşehir/İstanbul
Tel: 0216 633 23 00
Faks: 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

2025/82

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.03.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

