

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUODOPA 20 mg/ml + 5 mg/ml intestinal jel

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

1 ml'sinde:

|           |       |
|-----------|-------|
| Levodopa  | 20 mg |
| Karbidopa | 5 mg  |

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İntestinal jel

Beyazımsı hafif sarı jeldir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Mevcut Parkinson ilaçlarıyla 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:

DUODOPA, kesintisiz intestinal uygulama için geliştirilmiş bir jeldir. Uzun süreli uygulama için jel, taşınabilir bir pompa ile, kalıcı bir boru vasıtasıyla duodenum ya da üst jejunum içine doğrudan uygulanır. Bunun için perkutan endoskopik gastrotomi, bir dış transabdominal tüp ve bir iç intestinal tüp kullanılır. Eğer herhangi bir nedenle perkutan endoskopik gastrotomi uygun değilse, alternatif olarak bir radyolojik gastrojejunostomi düşünülebilir. Transabdominal portun yerleştirilmesi ve doz ayarlamaları bir nöroloji kliniği ile birlikte gerçekleştirilmelidir.

Geçici nazoduodenal/nazojejunal tüp, kalıcı perkutan endoskopik gastrotomi (PEG-J) ile jejunal tüp yerleştirilmeden önce hastanın bu tedavi yöntemine daha iyi yanıt verip vermeyeceğini belirlemek için dikkate alınmalıdır. Doktorların bu değerlendirmenin gerekli olmadığını düşündüğü durumlarda, nazojejunal test fazından vazgeçilebilir ve tedavi direkt olarak PEG-J yerleştirmesi ile başlayabilir.

Doz, her bir hasta için optimum klinik yanıtı sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu klinik yanıt, gün içinde OFF episodların (bradikinezi) sayısının ve süresinin minimize edilmesini, engelleyici nitelikteki diskinezi ile seyreden ON süresinin minimize edilmesini ve böylece fonksiyonel ON süresinin maksimize edilmesini kapsar. "Dozaj" bölümündeki önerilere bakınız.

DUODOPA başlangıçta monoterapi olarak verilmelidir. Gerekirse, Parkinson hastalığı için diğer ilaçlarla birlikte alınabilir. DUODOPA uygulaması için sadece “CADD-legacy 1400 pump” (CE işaretli) ticari markalı pompa kullanılmalıdır. *Portatif pompa kullanımı için kullanma talimatı pompa ile birlikte verilir.*

Kalıcı boru kullanılan DUODOPA tedavisi her an borunun çıkartılması ile kesilebilir ve yarannın iyileşmesi beklenir. Tedaviye daha sonra levodopa/karbidopa içeren oral ilaçlarla devam edilmelidir.

### **Uygulama şekli:**

#### **Dozaj**

DUODOPA günlük doz toplamı üç ayrı doza bölünür: sabah bolus dozu, kesintisiz idame dozu ve ekstra bolus dozu, yaklaşık 16 saatte uygulanır. Tıbbi açıdan gerekçelendirildiği takdirde, DUODOPA 24 saate kadar uygulanabilir.

İlaç kasetleri tek kullanımlıktır ve içerisinde tıbbi ürün kalsa dahi 24 saatten uzun süreyle kullanılmamalıdır. Açılmış bir kaset tekrar kullanılmamalıdır

Raf ömrünün sonuna doğru jel hafif sarımsı hale gelebilir. Bu ilacın konsantrasyonunu veya tedaviyi etkilemez.

**Sabah dozu:** Sabah bolus dozu, terapötik doz seviyesine çok hızlı ulaşmak (10-30 dakika içinde) için pompayla uygulanır. Doz, hastanın bir gün önceki sabah aldığı levodopa dozu + tüpü dolduracak hacme dayanmalıdır. Sabah dozu toplamı genellikle 5-10 ml olup 100-200 mg levodopaya eşdeğerdir. Toplam sabah dozu 15 ml’yi (300 mg levodopa) aşmamalıdır.

**Kesintisiz idame dozu:** İdame dozu, 2 mg/saat (0,1ml/saat)’lik adımlarla ayarlanabilir. Doz hastanın bir önceki gündeki levodopa alımına göre hesaplanmalıdır. Tamamlayıcı ilaçlar bırakıldığında DUODOPA dozu ayarlanmalıdır. Kesintisiz idame doz bireysel olarak ayarlanır. Doz, 1-10 ml/saat (20-200 mg levodopa/saat) aralığında tutulmalıdır ve bu genellikle 2-6 ml/saattir (40-120 mg levodopa/saat). İstisnai durumlarda daha yüksek dozlar gerekebilir.

#### **Örnek:**

DUODOPA olarak günlük levodopa alımı: 1640 mg/gün

Sabah bolus dozu: 140 mg = 7 ml (intestinal boruyu dolduracak hacim hariç)

Kesintisiz idame dozu: 1500 mg/gün

1500 mg/gün: 20 mg/ml = 75 ml DUODOPA/gün

Alınan miktar 16 saat üzerinden hesaplanır: 75 ml/16 saat = 4,7 ml/ saat

**Ekstra bolus dozu:** Hastanın gün içinde hipokinetik hale gelmesi durumunda gerektiği şekilde verilmelidir. Ekstra doz bireysel olarak ayarlanmalıdır, normalde 0,5-2,0 ml dir. Seyrek vakalarda daha yüksek dozlara ihtiyaç olabilir. Ekstra bolus dozuna ihtiyaç günde 5’i aşarsa idame dozu yükseltilmelidir.

Başlangıç doz ayarlamasından sonra, birkaç hafta boyunca sabah bolus dozu, idame dozu ve ekstra bolus dozlarında ince ayarlama yapılmalıdır.

**Tedavinin izlenmesi:** Motor dalgalanmalarının yinelenmesi ile tedaviye yanıtın aniden kötüleşmesi, tüpün distal kısmının duodenum/jejunumdan mideye kayması şüphesini

uyandırılmalıdır. Tüpün yeri X-ışınlarıyla tespit edilmeli ve tüpün ucu tekrar duodenum/jejunuma yerleştirilmelidir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda karbidopa ve levodopanın farmakokinetiklerine ilişkin çalışma yoktur. DUODOPA dozu, kişide optimal etki elde edilene kadar titre edilir (bu durum, ayrı ayrı optimize edilmiş levodopa ve karbidopa plazma maruziyetlerine karşılık gelir); bu nedenle böbrek ve karaciğer yetmezliğinin levodopa ve karbidopa maruziyeti üzerindeki potansiyel etkileri doz titrasyonunda dolaylı olarak göz önünde bulundurulur. Doz titrasyonu, şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

DUODOPA'nın pediyatrik popülasyondaki ciddi motor dalgalanmaları ve hiperkinezi/diskinezi ile levodopaya yanıt veren ilerlemiş Parkinson hastalığında kullanımı yoktur.

DUODOPA'nın 18 yaşın altındaki hastalardaki güvenliği kanıtlanmamış olup 18 yaşın altındaki hastalara kullanımı önerilmemektedir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda levodopa/karbidopa kullanımına dair oldukça fazla deneyim vardır. Geriyatrik popülasyon dahil tüm hastalarda dozlar titrasyon ile bireye göre ayarlanır.

#### **Tedavinin kesilmesi**

Dozun ani şekilde azaltılması veya DUODOPA tedavisinin kesilmesi gerekli olduğunda, hastalar dikkatle gözlenmelidir. Antipsikotik alan hastalarda bu özellikle önemlidir (bkz. Bölüm 4.4).

Konfüzyon eşliğinin düştüğü *şüpheli* veya *tanısı konmuş* demans durumunda, hastanın pompası sadece hasta bakımı konusunda deneyimli bir kişi veya bir hasta bakıcı tarafından kullanılmalıdır.

Kaset kullanılacağı zaman, verilen talimatlara göre, portatif pompaya takılmalı ve sistem uygulama için nazoduodenal tüpe veya duodenal/jejunal tüpe bağlanmalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

DUODOPA şu hastalarda kontrendikedir:

- İlacın etkin maddelerine veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Dar açılı glokom
- Şiddetli kalp yetmezliği
- Şiddetli kardiyak aritmi
- Akut inme
- Selektif olmayan MAO inhibitörleri ve selektif MAO tip A inhibitörleri DUODOPA ile birlikte kullanımda kontrendikedir. Bu inhibitörler DUODOPA tedavisine başlamadan en az iki hafta önce kesilmelidir. DUODOPA, MAO tip B'ye (örn. selejilin HCl) yönelik seçiciliğe

sahip MAO inhibitörünün üretici tarafından önerilen dozuyla birlikte uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.5).

- Adrenerjiklerin kontrendike olduğu durumlar (feokromositoma, hipertiroidizm ve Cushing sendromu).

Levodopa malign melanomu aktive edebileceğinden, DUODOPA tanı konmamış şüpheli cilt lezyonlarına veya melanom geçmişine sahip hastalarda kullanılmamalıdır.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşağıdaki uyarılar ve önlemler levodopa için genel uyarılardır ve DUODOPA için de geçerlidir:

- DUODOPA, ilaca bağlı ekstrapiramidal reaksiyonların tedavisi için önerilmez.
- DUODOPA tedavisi, ileri kardiyovasküler veya pulmoner hastalığı, bronşiyal astımı, renal, hepatik veya endokrin hastalığı veya peptik ülser hastalığı olanlarla 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.
- DUODOPA ile tedavi edilen bütün hastalar, mental değişiklikler, intihar eğilimi gösteren depresyon ve diğer ciddi mental değişikliklerin gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir. Geçmişinde veya mevcut psikozu olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.
- 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 DUODOPA ile tedavi edilebilir. Ancak, intra-oküler basınç iyi kontrol edilmeli ve basıncıdaki değişmelerin saptanabilmesi için hasta dikkatle izlenmelidir.
- DUODOPA ortostatik hipotansiyonu indükleyebilir. Bu nedenle DUODOPA, 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. DUODOPA ile ilişkilendirilen herhangi bir NMS veya rabdomiyoliz vakası bildirilmemiştir.
- Hastalar dürtü kontrol bozukluklarının gelişimi açısından düzenli bir şekilde izlenmelidir. Dopamin agonistleri ve/veya DUODOPA dahil levodopa içeren diğer dopaminerjik tedaviler ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama, libidoda artış ve hiperseksüalite, kompulsif harcama veya 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 hastalığına sahip hastaların genel popülasyonla karşılaştırıldığında melanom geliştirmeye ilişkin daha yüksek risk taşıdıklarını göstermiştir. Gözlemlenen yüksek riskin, Parkinson hastalığından mı yoksa Parkinson hastalığını tedavi etmek için kullanılan ilaçlar gibi diğer faktörlerden mi kaynaklandığı net değildir. Bu nedenle hasta ve sağlayıcılarına, herhangi bir endikasyon için DUODOPA kullanırken düzenli olarak melanom açısından izlem yapılması önerilir. İdeal olarak, uygun yeterliliğe sahip bireylerce (örn. dermatologlar), periyodik cilt muayenelerinin gerçekleştirilmesi önerilir.
- Genel anestezi gerektiğinde, hastanın ağızdan sıvı ve ilaç almasına izin verildiği süreçte DUODOPA tedavisi sürdürülebilir. Eğer tedavi geçici olarak kesilirse, hastanın ağızdan sıvı almasına izin verildiğinde DUODOPA uygulamasına daha önceki aynı dozda tekrar başlanabilir.
- Levodopanın indüklediği diskineziyi önlemek için DUODOPA dozunda azaltma gerekebilir.
- DUODOPA ile uzun süreli tedavi sırasında hepatik, hematopoetik, kardiyovasküler ve renal fonksiyonların periyodik değerlendirmelerinin yapılması önerilir.
- DUODOPA karbidopanın bir bozunma ürünü olan, genotoksik ve muhtemelen karsinojenik olan hidrazin içermektedir. DUODOPA'nın ortalama günlük dozu 2 gr levodopa ve 0,5 gr karbidopa içeren 100 ml'dir. Önerilen maksimum günlük doz 200 ml'dir. Bu durumda, ortalama 4 mg/gün ve maksimum 8 mg/gün'e kadar hidrazine maruz kalınmaktadır. Hidrazin maruziyetinin klinik önemi bilinmemektedir.
- Üst karın bölgesinde daha önce geçirilmiş bir ameliyat, gastrostomi veya jejunostomi yapılırken zorluklara yol açabilir.
- Klinik çalışmalarda rapor edilen ve pazarlama sonrası gözlenen komplikasyonlar; apse, bezoar, ileus, implant bölgesi erozyonu/ülseri, bağırsak hemorajisi, bağırsak iskemisi, bağırsakta tıkanma, bağırsakta delinme, intususepsiyon, pankreatit, peritonit, pnömoni (aspirasyon pnömonisi dahil), pnömoperitoneum, ameliyat sonrası yara enfeksiyonu ve sepsisi kapsamaktadır. Bezoarlar, bağırsak yolundaki hazmı güç yemeklerin (örneğin sebzeler ve sindirilmesi zor lifli meyveler) sindirim sisteminde betonlaşması sonucu oluşurlar. Çoğu bezoarlar midede bulunur ancak bazıları bağırsak yolunun başka bir yerinde bulunabilir. Jejunal tübün ucu etrafındaki bezoar intestinal tıkanıklık veya intususepsiyon oluşumunu başlatabilir. Karın ağrısı yukarıda belirtilen komplikasyonların bir semptomu olabilir. Bazı olaylar, ameliyat ve/veya ölüm gibi ciddi sonuçlara neden olabilir. Hastalara yukarıdaki olaylarla bağlantılı semptomların herhangi birini yaşamaları durumunda, hekimleri bilgilendirmeleri tavsiye edilmektedir.
- Sistemi idare etme (pompa, tüp bağlantıları gibi) yeteneğinde azalma komplikasyonlara neden olabilir. Bu tip hastalarda bir bakıcı (hemşire, sağlık görevlisi veya yakın akraba) hastaya yardımcı olmalıdır.
- Bradikinezinin ani veya kademeli kötüleşmesi, cihazda herhangi bir nedenle oluşan bir tıkanmaya işaret edebilir. Bu nedenin bulunması gerekir.
- Dopamin Disregülasyon Sendromu (DDS), DUODOPA ile tedavi edilen bazı hastalarda görülen aşırı kullanıma neden olan bir bağımlılık bozukluğudur. Hasta ve hasta bakıcılar, tedaviye başlamadan önce DDS gelişme olasılığı konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
- Levodopa / karbidopa intestinal jel ile tedavi edilen hastalarda polinöropati bildirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce hastalar polinöropati öyküsü veya belirtileri ve bilinen risk faktörleri açısından ve daha sonra periyodik olarak değerlendirilmelidir.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Aşağıdaki ilaçlarla DUODOPA 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.

##### Antikolinergikler

Antikolinergikler, tremoru azaltma yönünde levodopa ile sinerjistik etki gösterebilir. Ancak bu kombine kullanım anormal istemsiz hareketleri şiddetlendirebilir. Antikolinergikler levodopanin absorpsiyonunu geciktirerek etkisini azaltabilir. DUODOPA dozunda ayarlama gerekebilir.

##### COMT inhibitörleri (tolkapon, entakapon)

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

##### Diğer ilaçlar

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

DUODOPA, MAO tip B (örn. selejilin HCl) için selektif olan, önerilen dozda bir MAO inhibitörü ile birlikte alınabilir. Tip B'ye yönelik seçiciliği olan MAO inhibitörü eklenildiğinde levodopa dozu azaltılmalıdır.

Ancak selejilin ve levodopa-karbidopa'nın birlikte kullanımı ciddi ortostatik hipotansiyon ile ilişkilendirilmiştir.

Amantadin, levodopa ile sinerjik bir etki oluşturarak levodopayla ilişkili advers olayları arttırabilir. DUODOPA dozunda ayarlama gerekebilir.

Sempatomimetikler levodopaya bağlı kardiyovasküler advers olayları arttırabilirler.

Levodopa, gastrointestinal kanalda demirle bir şelat oluşturur. Bu şelat levodopa absorpsiyonunda azalmaya yol açar.

Levodopa belirli amino asitlerle yarıştığı için, proteince zengin diyet uygulayan hastalarda levodopa absorpsiyonu etkilenebilir.

DUODOPA'nın anti asitlerle birlikte kullanılmasının levodopanin biyoyararlanımı üzerindeki etkisi çalışılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

DUODOPA, 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.

Yüksek derecede etkili doğum kontrolü, ovülasyonun inhibisyonuyla bağlantılı kombine (östrojen ve progesteron içeren) hormonal kontrasepsiyon, rahim içi araç (RİA), intrauterin hormon salım sistemi (İUS), bilateral tüp oklüzyonu, partnere vazektomi uygulanması ya da cinsel ilişkiden kaçınma olarak tanımlanmaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

Levodopa/karbidopanin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlı veri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). DUODOPA'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.

Karbidopanin veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar karbidopanin anne sütüne geçtiğini göstermektedir.

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

##### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Tek başına karbidopa veya levodopa ile gerçekleştirilen klinik öncesi çalışmalarda fertilite üzerinde bir advers reaksiyon gözlenmemiştir. Hayvanlardaki fertilite çalışmaları levodopa ve karbidopa kombinasyonu ile gerçekleştirilmemiştir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler**

DUODOPA'nın araç ve makine kullanımını üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır. Levodopa ve karbidopa baş dönmesine ve ortostatik hipotansiyona neden olabilir. Bu nedenle araç veya makine kullanırken dikkat edilmelidir. DUODOPA ile tedavi edilen ve uyku hali ve/veya ani uykuya dalma episodları gösteren hastalar, kendilerini ve başkalarını riske atmamak açısından, bu durumları iyileşinceye kadar, araba ve dikkat gerektiren araç ve makineleri kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4).

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

DUODOPA (levodopa/karbidopa) ile sıklıkla oluşan ilaç ilişkili istenmeyen etkiler, bulantı ve diskineziyi kapsar.

DUODOPA cihazları ve uygulama prosedürü ile ilişkili istenmeyen etkiler; karın ağrısı, cihaz takma komplikasyonları, aşırı granülasyon dokusu, kesim bölgesi eritem, ameliyat sonrası yara enfeksiyonu, uygulama sonrası akıntı, uygulamayla ilgili ağrı ve uygulama bölgesi reaksiyonunu kapsar.

Advers reaksiyonların çoğu, çalışmaların erken döneminde rapor edilmiştir. Bu advers reaksiyonlar perkütan endoskopik gastrotomi uygulaması sonrasındaki ilk 28 gün içerisinde oluşmaktadır.

#### DUODOPA ile rapor edilen istenmeyen etkiler

DUODOPA'nın güvenliliği, 12 haftalık randomize, çift kör, çift plasebo, etkin kontrollü çalışmaya katılan ileri derece Parkinson hastalığı olan 71 hastada levodopa/karbidopanın standart oral formülasyonu (100 mg/25 mg) ile karşılaştırılmıştır. İlave güvenlilik bilgisi, 354 ileri derecedeki Parkinson hastasında açık etiketli, 12 aylık çalışmada ve açık etiketli uzatılmış çalışmalarla elde edilmiştir.

İlaçla ilgili advers reaksiyonların özetlenmesi amacıyla çalışma tasarımından bağımsız olarak (çift kör veya açık etiketli) tüm çalışmalarda DUODOPA alan hastalar için bir analiz gerçekleştirilmiştir. Çalışma tasarımından bağımsız olarak (çift kör veya açık etiketli) tüm çalışmalarda uygulamayla ilgili ve cihazla ilgili advers reaksiyonları özetlemek amacıyla PEG-J ile DUODOPA veya plasebo jel alan tüm hastalarda başka bir analiz gerçekleştirilmiştir.

DUODOPA'nın onay sonrası kullanımı sırasında tanımlanan advers reaksiyonların yanı sıra, tedavi ile ortaya çıkan sıklıklara dayanarak ve atanan nedensellikten bağımsız olarak ilaçla, uygulamayla ve cihazla ilgili advers reaksiyonlar Tablo 1'de verilmiştir.

Sıklık kategorileri şu şekildedir; 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  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ , izole raporlar dahil); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Tablo 1. Klinik Deneylerden ve Pazarlama Sonrası Deneyimden Elde edilen Advers Reaksiyon Verileri**

| MedDRA Sistemi Organ Sınıfı              | Çok Yaygın <sup>a</sup> | Yaygın <sup>a</sup> | Yaygın Olmayan <sup>b</sup> | Seyrek <sup>b</sup> | Sıklığı Bilinmeyen Pazarlama sonrası |
|--|-------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| <b>İlaçla İlgili Advers Reaksiyonlar</b> |                         |                     |                             |                     |                                      |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları         |                         | Anemi               | Lökopeni, Trombositopeni    |                     |                                      |



| <b>MedDRA Sistemi Organ Sınıfı</b>   | <b>Çok Yaygın<sup>a</sup></b>    | <b>Yaygın<sup>a</sup></b>  | <b>Yaygın Olmayan<sup>b</sup></b>   | <b>Seyrek<sup>b</sup></b> | <b>Sıklığı Bilinmeyen Pazarlama sonrası</b> |
|--------------------------------------|----------------------------------|--|---|---------------------------|---|
| Bağışıklık sistemi hastalıkları      |                                  |  |   |                           | Anafilaktik reaksiyon                       |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Kilo kaybı                       | Kilo artışı, Amino asit düzeyi artışı (Metilmalonik asit artışı), Kan homosistein artışı, İştah kaybı, Vitamin B6 eksikliği, Vitamin B12 eksikliği |   |                           |   |
| Psikiyatrik hastalıklar              | Anksiyete, Depresyon, Uykusuzluk | Anormal rüyalar, Ajitasyon, Konfüzyon, Halüsinasyon, Fevri davranış <sup>c</sup> , Psikotik bozukluk, Uyku atakları, Uyku bozukluğu                | İntihar, Bunama, Oryantasyon bozukluğu, Öforik ruh hali, Korku, Yüksek libido (bkz. Bölüm 4.4), Kabus, İntihar girişimi | Anormal düşünme           | Dopamin Disregülasyon Sendromu <sup>d</sup> |
| Sinir sistemi hastalıkları           | Diskinezi, Parkinson hastalığı   | Baş dönmesi, Distoni, Baş ağrısı, Hipoestezi, On/off fenomeni, Paraestezi, Polinöropati, Somnolans, Senkop, Tremor                                 | Ataksi, Konvülsiyon, Yürüme güçlüğü   |                           |   |

| <b>MedDRA Sistemi Organ Sınıfı</b>                      | <b>Çok Yaygın<sup>a</sup></b> | <b>Yaygın<sup>a</sup></b>   | <b>Yaygın Olmayan<sup>b</sup></b>  | <b>Seyrek<sup>b</sup></b>                                   | <b>Sıklığı Bilinmeyen Pazarlama sonrası</b> |
|---|-------------------------------|---|--|---|---|
| Göz hastalıkları  |                               |   | Dar açılı glokom,<br>Blefarospazm,<br>Diplopi,<br>Optik iskemik nöropati,<br>Bulanık görme |   |   |
| Kardiyak hastalıkları                                   |                               | Düzensiz kalp atışı   | Palpitasyonlar   |   |   |
| Vasküler hastalıklar                                    | Ortostatik hipotansiyon       | Hipertansiyon,<br>Hipotansiyon  | Flebit   |   |   |
| Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları |                               | Dispne,<br>Orofaringeal ağrı  | Göğüs ağrısı,<br>Disfoni   | Anormal solunum   |   |
| Gastro-intestinal hastalıklar                           | Bulantı,<br>Kabızlık          | Abdominal distansiyon,<br>Diyare,<br>Ağız kuruluğu,<br>Disguzi,<br>Dispepsi,<br>Disfaji,<br>Flatulans,<br>Kusma | Aşırı tükürük salgısı  | Bruksizm,<br>Tükürükte renklenme,<br>Glosodini,<br>Hıçkırık |   |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları                     |                               | Kontakt dermatit<br>Hiperhidroz,<br>Periferik ödem,<br>Prurit,<br>Döküntü                                       | Alopesi,<br>Eritem,<br>Ürtiker   | Terde renklenme,<br>Malign melanom (bkz. Bölüm 4.4)         |   |
| Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları             |                               | Kas spazmları,<br>Boyun ağrısı  |  |   |   |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları                       |                               | Üriner inkontinans,<br>Üriner retansiyon  | Kromatüri  | Priapizm  |   |

| <b>MedDRA Sistemi Organ Sınıfı</b>                           | <b>Çok Yaygın<sup>a</sup></b>     | <b>Yaygın<sup>a</sup></b>  | <b>Yaygın Olmayan<sup>b</sup></b>  | <b>Seyrek<sup>b</sup></b> | <b>Sıklığı Bilinmeyen Pazarlama sonrası</b>  |
|--|-----------------------------------|--|--|---------------------------|--|
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları |                                   | Yorgunluk, Ağrı, Asteni  | Malez  |                           |  |
| Yaralanma, zehirlenme ve uygulamayla ilgili komplikasyonlar  | Düşme                             |  |  |                           |  |
| <b>Cihaz ve Uygulamayla İlgili Advers Reaksiyonlar</b>       |                                   |  |  |                           |  |
| <b>MedDRA Sistemi Organ Sınıfı</b>                           | <b>Çok Yaygın<sup>a</sup></b>     | <b>Yaygın<sup>a</sup></b>  | <b>Yaygın Olmayan<sup>b</sup></b>  | <b>Seyrek<sup>b</sup></b> | <b>Sıklığı Bilinmeyen Pazarlama sonrası</b>  |
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar                              | Ameliyat sonrası yara enfeksiyonu | İnsizyon bölgesi selülit, Uygulama sonrası enfeksiyon                  | Uygulama sonrası apse  |                           | Sepsis   |
| Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları      |                                   | Pnömoni/ Aspirasyon pnömonisi  |  |                           |  |
| Gastro-intestinal hastalıklar                                | Abdominal ağrı                    | Abdominal rahatsızlık, Üst abdominal ağrı, Peritonit, Pnömo-peritoneum | Bezoar (bkz. Bölüm4.4), İskemik kolit, Gastrointestinal iskemi, Gastrointestinal tıkanıklık, İntususepsiyon, Pankreatit, İnce bağırsak hemorajisi, İnce bağırsak ülseri, Kalın bağırsak perforasyonu |                           | Gastrik perforasyon, Gastrointestinal perforasyon, İnce bağırsak iskemisi, İnce bağırsak perforasyonu, |

| MedDRA Sistemi Organ Sınıfı                                 | Çok Yaygın <sup>a</sup>  | Yaygın <sup>a</sup>   | Yaygın Olmayan <sup>b</sup> | Seyrek <sup>b</sup> | Sıklığı Bilinmeyen Pazarlama sonrası |
|---|--|---|-----------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Deri ve deri altı doku hastalıkları                         | Aşırı granülasyon dokusu   |   |                             |                     |                                      |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Cihaz yerleştirme komplikasyonları <sup>c</sup>  | Cihaz dislokasyonu, Cihaz tıkanması   |                             |                     |                                      |
| Yaralanma, zehirlenme ve uygulamayla ilgili komplikasyonlar | İnsizyon bölgesi eritemi, Uygulama sonrası akıntı, Uygulama ile ilgili ağrı, Uygulama bölgesi reaksiyonu | Gastrointestinal stoma komplikasyonu, İnsizyon bölgesi ağrısı, Ameliyat sonrası ileus, Uygulama sonrası komplikasyon, Uygulama sonrası rahatsızlık, Uygulama sonrası hemoraji |                             |                     |                                      |

<sup>a</sup> Klinik deneylerde gözlemlenen advers reaksiyonlar. Atanan sıklıklar advers olay sıklıklarını yansıtmakta olup, araştırmacı tarafından nedeni belirlenenlerden bağımsızdır.

<sup>b</sup> Sıklık hesaplamalarının mevcut olmadığı DUODOPA için gözlemlenen advers reaksiyonlar. Atanan sıklıklar, oral levodopa/karbidopaya ilişkin geçmiş verilere dayanır.

<sup>c</sup> Dürtü kontrol bozuklukları: Dopamin agonistleri ve/veya DUODOPA dahil levodopa içeren diğer dopaminerjik tedaviler ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama, libidoda artış ve hiperseksüalite, kompulsif harcama veya alma, aşırı yeme ve kompulsif yeme oluşabilir. (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

<sup>d</sup> Dopamin Disregülasyon Sendromu (DDS), DUODOPA ile tedavi edilen bazı hastalarda görülen bir bağımlılık bozukluğudur. Etkilenen hastalar, motor semptomlarını kontrol altına almak için yeterli dozlardan fazla dopaminerjik ilacın kötüye kullanımı ile ilgili kompulsif bir davranış göstermektedir; bazı durumlarda şiddetli diskinezi ile sonuçlanabilir. (bkz. Bölüm 4.4).

<sup>e</sup> Cihaz yerleştirilmesiyle ilgili komplikasyon, hem nazojejunal tüp hem de PEG-J için yaygın bir şekilde rapor edilen bir advers reaksiyondur. Bu advers reaksiyon nazojejunal tüpe ilişkin aşağıdaki advers reaksiyonlardan bir veya daha fazlasıyla birlikte rapor edilmiştir: Orofaringeal ağrı, abdominal distansiyon, abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık, ağrı, boğazda tahriş, gastrointestinal yaralanma, özofajiyal hemoraji, anksiyete, disfaji ve kusma. PEG-J için bu advers reaksiyon aşağıdaki advers reaksiyonlardan bir veya daha fazlasıyla birlikte rapor edilmiştir: Abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık, abdominal distansiyon, flatulans veya pnömoperitoneum. Cihaz yerleştirilmesine ilişkin komplikasyonla birlikte rapor edilen diğer ciddi olmayan advers reaksiyonlar abdominal rahatsızlık, üst abdominal ağrı, duodenal ülser, duodenal ülser hemorajisi, eroziv duodenit, eroziv gastrit, gastrointestinal hemoraji, peritonit, pnömoperitoneum, ince bağırsak ülseri.

Bağırsak tüpünün geriye doğru karına dislokasyonu veya cihazdaki tıkanma motor dalgalanmalarının tekrar ortaya çıkmasına neden olur.

Oral levodopa/karbidopa ile aşağıdaki ilave advers reaksiyonlar (MedDRA tarafından tercih edilen terimlerle listelenmiştir) gözlenmiş olup bunlar DUODOPA ile de meydana gelebilir:

**Tablo 2. Oral Levodopa/Karbidopa ile Gözlemlenen Advers Reaksiyonlar**

| MedDRA sistemi Organ Sınıfı         | Seyrek<br>( $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$ )              | Çok Seyrek<br>( $< 1/10.000$ ) |
|-------------------------------------|---|--------------------------------|
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları    | Hemolitik anemi   | Agranülositoz                  |
| Sinir sistemi hastalıkları          | Trismus,<br>Nöroleptik malign sendrom<br>(bkz. Bölüm 4.4) |                                |
| Göz hastalıkları                    | Horner sendromu,<br>Midriyazis,<br>Okülojirik kriz        |                                |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | Anjiyoödem,<br>Henoch-Schönlein purpurası                 |                                |

Laboratuvar değerleri: Levodopa/karbidopa tedavisi ile bazı laboratuvar anormallikleri görülmüştür. Bu nedenle DUODOPA ile tedavi edilen hastalarda bunlar göz önünde tutulmalıdır: yüksek üre nitrojeni, alkalın fosfataz, S-AST, S-ALT, LDH, bilirubin, kan şekeri, kreatinin, ürik asit ve pozitif Coomb's testi ve hemoglobin ve hematokrit değerlerinde düşme. İdrarda lökosit, bakteri ve kan bildirilmiştir. Levodopa/karbidopa ve dolayısıyla DUODOPA, üriner keton testi için test çubuğu kullanıldığında hatalı pozitif sonuca neden olabilir. Bu reaksiyon idrar numunesinin kaynatılmasıyla değişmez. Glikozüri için glikoz oksidaz yöntemlerinin kullanılması hatalı 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 (TUFAM)'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**

Levodopa/ karbidopa ile doz aşımının en belirgin klinik semptomları distoni ve diskinezidir. Blefarospazm doz aşımının erken belirtilerinden olabilir.

DUODOPA'nın akut doz aşımının tedavisi genelde levodopa akut doz tedavisi ile aynıdır. Ancak, piridoksinin DUODOPA etkisinin geri çevirilmesi üzerine etkisi yoktur. Kardiyak aritmi gelişmesi açısından elektrokardiyografik izleme yapılmalı ve hasta dikkatle gözlenmelidir. Gerek görülmesi halinde uygun antiaritmik tedavi verilmelidir. Hastanın DUODOPA ile birlikte başka ilaçları da almış olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Bugüne kadar diyaliz ile ilgili deneyim bildirilmemiştir, bu nedenle doz aşımı tedavisindeki yeri bilinmemektedir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-Parkinson ilaçlar, levodopa ve dekarboksilaz inhibitörü.  
ATC kodu: N04BA02.

#### Etki mekanizması:

DUODOPA, şiddetli motor dalgalanmalar ve hiperkinezi/diskinezi ile seyreden ileri derecedeki Parkinson hastalığında kullanılmak üzere geliştirilen sürekli intestinal infüzyon için jel şeklinde levodopa ve karbidopa (oran 4:1) kombinasyonudur. Levodopa, beyinde dekarboksilasyonu takiben dopamine çevrilen ve Parkinson hastalığı semptomlarını azaltan dopaminin metabolik öncülüdür. Kan-beyin bariyerini geçmeyen karbidopa, levodopanin periferik dekarboksilasyonunu engeller, böylece daha fazla miktarda levodopa beyne geçerek dopamine dönüşür. Karbidopanin birlikte verilmemesi halinde, istenilen etkiyi elde etmek için daha fazla miktarlarda levodopa gerekir. DUODOPA'nın kişiye özel ayarlanmış dozlarının intestinal infüzyonu, terapötik pencerede levodopa plazma konsantrasyonlarını kararlı düzeyde tutar.

#### Farmakodinamik etkiler:

DUODOPA ile intestinal tedavi, yıllarca levodopa/dekarboksilaz inhibitörü içeren tabletlerle tedavi gören ileri derecedeki Parkinson hastalığı olan hastalarda motor dalgalanmaları azaltır ve "OFF" süresini kısaltır. Dar terapötik bir pencerede tedaviye izin veren oral karbidopa/levodopaya oranla daha az değişken plazma konsantrasyonlarına sahip olması sayesinde motor dalgalanmalar ve hiperkinezi/diskinezi azalır. Motor dalgalanmalar ve hiperkinezi/diskinezi üzerindeki terapötik etki çoğu zaman tedavinin ilk gününde elde edilir.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik:

Levodopa/karbidopa 100/25 mg tabletleri ile karşılaştırılarak DUODOPA'nın etkililiği, güvenliliği ve tolerabilitesini değerlendirmeye yönelik iki aynı tasarlanmış, Faz 3, 12 haftalık, randomize, çift kör, çift plasebolu, etkin kontrollü, paralel grup, çok merkezli çalışmada 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 3)

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 LC oral 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 tedavi grubu ile etkin kontrol grubu arasındaki çok şiddetli diskinezi olmaksızın ortalama günlük "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 3. 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 |
|--|----|----------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------|----------|
| <b>Primer Ölçüm</b>                                      |    |                                  |                              |                                    |                              |          |
| "OFF" süresi Aktif Kontrol <sup>a</sup>                  | 31 | 6,90 (2,06)                      | 4,95 (2,04)                  | -2,14 (0,66)                       |                              |          |
| DUODOPA  | 35 | 6,32 (1,72)                      | 3,05 (2,52)                  | -4,04 (0,65)                       | -1,91 (0,57)                 | 0,0015   |
| <b>Sekonder Ölçüm</b>                                    |    |                                  |                              |                                    |                              |          |
| Çok şiddetli diskinezi olmadan "ON" süresi Aktif Kontrol | 31 | 8,04 (2,09)                      | 9,92 (2,62)                  | 2,24 (0,76)                        |                              |          |
| DUODOPA  | 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;

<sup>a</sup>. Aktif kontrol, oral levodopa/karbidopa 100/25 mg tabletler

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) ölçeği ve Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) Bölüm II skoruna (Günlük Yaşam Aktiviteleri) ilişkin olarak oral levodopa/karbidopa ile karşılaştırıldığında DUODOPA için istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar göstermiştir. PDQ-39 Özet İndeksi başlangıca göre 12. haftada 10,9 puanlık bir düşüş göstermiştir. Diğer sekonder sonlanım noktaları olan UPDRS Bölüm III puanı, EQ-5D Özet İndeksi ve 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. Hedef popülasyon, mevcut Parkinson hastalığı medikal tedavileri ile optimize tedaviye rağmen ileri derecede Parkinson hastalığına sahip olan ve motor dalgalanmaları yaşayan levodopaya yanıt veren hastalardır. Ortalama günlük normalize "OFF" süresi, 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'nın 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. Hedef popülasyon; levodopaya yanıtı olan, motor dalgalanmaları ve ileri evre Parkinson hastalığı (İEPH) OMT ile yetersiz şekilde kontrol edilen ve başlangıçtaki Birleşik Diskinezi Değerlendirme Skalası (UDysRS) Toplam Skoru  $\geq 30$  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 özürleyici 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 günlüküyle ölçülen "Off" süresi bakımından OMT'ye kıyasla DUODOPA lehine istatistiksel olarak önemli sonuçlar ortaya koymuştur. UPDRS Bölüm III skoru istatistiksel anlamlılık gerekliliklerini karşılamamıştır.

#### Pediyatrik popülasyon

DUODOPA'nın 18 yaşın altındaki hastalardaki güvenliliği kanıtlanmamış olup 18 yaşın altındaki hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

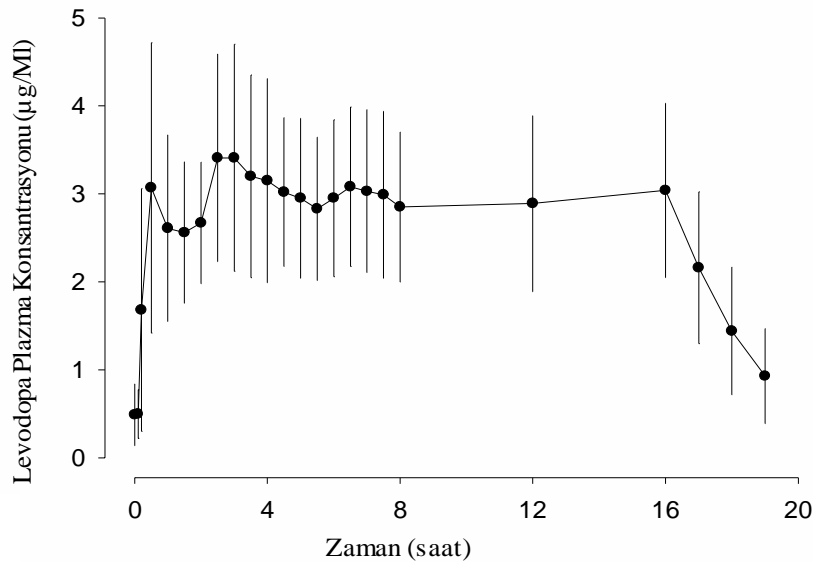
#### Emilim:

DUODOPA, doğrudan duodona veya jejunuma takılan bir tüp aracılığıyla uygulanır. Levodopa aminoasitler için yüksek kapasiteli bir taşıma sistemi sayesinde bağırsaklardan çok çabuk ve etkili bir şekilde absorbe edilir.

Oral levodopa/karbidopa çabuk salımlı tabletlerden levodopanın mutlak biyoyararlanımının %84-99 olduğu rapor edilmiştir. Yapılan çapraz çalışma popülasyonlu farmakokinetik analiz raporu, DUODOPA'nın oral levodopa/karbidopa (100/25 mg) tabletlerle karşılaştırılabilir levodopa biyoyararlanımına sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Faz I çalışmasında, DUODOPA'nın intrajejunal uygulaması ile, levodopa hızla terapötik plazma düzeylerine ulaşmıştır ve infüzyon süresi boyunca tutarlı levodopa düzeyleri sürdürülmüştür. İnfüzyonun tamamlanması üzerine levodopa düzeyleri hızlı bir şekilde düşmüştür (Şekil 1). İnfüzyonunun başlamasından itibaren 2. saatten 16. saate kadar levodopa plazma konsantrasyonlarındaki kişiye bağlı değişkenlik düşüktü (%13).

### Şekil 1. DUODOPA'nın 16 Saatlik İnfüzyonu ile Levodopa'nın Plazma Konsantrasyonları (ortalama ± standart sapma) ve Zaman Profili



DUODOPA, çift kör, aktif kontrollü, Faz 3 Çalışmasında, levodopa plazma konsantrasyonlarında kişiye bağlı değişkenliği DUODOPA ile tedavi edilen hastalarda (%21)



oral levodopa/karbidopa 100/25 mg tabletler ile tedavi edilen hastalar (%67) ile karşılaştırıldığında daha düşüktü.

#### Dağılım:

Levodopa, bir dekarboksilaz inhibitörü olan karbidopa ile birlikte uygulanır. Karbidopa levodopanin biyoyararlanımını artırır, klerensini azaltır. Dekarboksilaz inhibitörü ile birlikte uygulandığında levodopa için klerens ve dağılım hacmi, sırasıyla, 0,3 L/saat/kg ve 0,9-1,6 L/kg'dır. Eritrositler ve plazma arasında levodopa için ayrılma oranı yaklaşık 1'dir. Levodopanin plazmada proteinlere bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir (yaklaşık %10-%30). Levodopa, büyük nötral amino asitler için taşıyıcı mekanizma ile beyne taşınır.

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

#### Biyotransformasyon:

Bilinen dört metabolik yolak vardır, ancak levodopa temel olarak aromatik amino asit dekarboksilaz (AAAD) ve katekol-O-metil-transferaz (COMT) enzimleri ile metabolize edilerek elimine olur. Diğer metabolizma yolları transaminasyon ve oksidasyondur. Levodopanin AAAD ile dopamine dekarboksilasyonu enzim inhibitörü uygulanmadığında temel enzimatik yoldur.

Levodopa, karbidopa ile birlikte uygulandığında dekarboksilaz enzimi inhibe edilir, böylece katekol-O-metil-transferaz (COMT) aracılığıyla olan metabolizma baskın metabolik yolak haline gelir. Levodopanin COMT ile O-metilasyonu 3-O-metildopayı oluşturur.

Karbidopa iki ana metabolite metabolize edilir ( $\alpha$ -metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropionik asit ve  $\alpha$ -metil-3,4-dihidroksifenilpropionik asit).

#### Eliminasyon:

Karbidopa ile birlikte uygulandığında, levodopanin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1,5 saattir. Levodopa tamamen metabolize olur ve oluşan metabolitler çoğunlukla idrarla atılır.

Karbidopa'nın iki metaboliti primer olarak, değişmeden veya glukuronit konjugatları olarak idrarda elimine edilir. Değişmemiş karbidopa, toplam idrar atılımının %30'unu oluşturur. Karbidopanin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

DUODOPA için geçerli değildir.

#### Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Levodopanin plazma konsantrasyonundaki dalgalanmalardaki azalma, tedaviye yanıtın dalgalanmalarını azaltır. İleri derecedeki Parkinson hastalığında levodopa dozu oldukça değişik olabilir ve dozun klinik yanıtı dayanarak bireysel olarak ayarlanması önem taşır. Zamanla tolerans gelişmesi DUODOPA ile gözlenmemiştir.

### **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

karbidopa/levodopa kombinasyonu tavşanlarda iç organlar ve iskeletle ilgili malformasyonlara yol açmıştır.

Hidrazin karbidopanın bir bozunma ürünüdür. Hayvan çalışmalarında, hidrazin özellikle inhalasyon yoluyla maruz kalışta dikkat çeken sistemik toksisite göstermiştir. Bu çalışmalar ile hidrazinin hepatotoksik olduğu, merkezi sinir sistemi toksisiteleri gösterdiği (oral tedaviden sonra görülmemiş olsa da) ve karsinojenik ve genotoksik olduğu raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Karmelloz sodyum  
Saf su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

15 hafta

Açıldıktan sonra: Hemen kullanınız. Ürün buzdolabından çıkarıldıktan sonra 24 saate kadar kullanılmalıdır. Kullanılmayan kısım atılmalıdır.

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

Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C) ve sevkiyatını 2°C-8°C'de yapınız.  
Kasetleri ışıktan korumak için dış karton ambalajında saklayınız.  
Tıbbi ürünün ilk açıldıktan sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

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

Koruma amaçlı sert plastik kaset içerisinde toplam miktar olarak 100 ml jel içeren PVC torba, 7 kaset içeren karton kutu.

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

Kasetler sadece tek kullanımlıktır.  
Açılmış kaseti tekrar kullanmayınız.

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

Boş/kullanılmış kasetler imha için eczaneye getirilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi  
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**

134/30

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 03.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

28.10.2022