

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOMİRPA HBS 100 mg/25 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir sert kapsülde,

Etkin madde:

Levodopa.....100 mg

Benserazid hidroklorür.....28,54 mg (25 mg benserazide eşdeğer miktarda)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salım yapan sert kapsül

Koyu yeşil opak kapak ve açık mavi opak gövdeli 1 numara sert kapsül içinde beyaz-krem granüler toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Parkinson hastalığının tüm evrelerinin tedavisinde endikedir. Levodopa plazma konsantrasyonları veya doz zamanlamasıyla ilgili dalgalanma görülen hastaların (örn. doz sonu kötüleşmesi veya yavaş yavaş azalma etkileri) DOMİRPA HBS'ye geçişten faydalanma olasılıkları daha yüksektir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj ve uygulama sıklığı hastaya göre değişiklik göstermekte olup, verilen bilgiler yalnızca tavsiye amaçlıdır.

Geriatrik popülasyon da dahil yetişkinler

Dozaj ve uygulama sıklığı oldukça değişken olup hastanın ihtiyaçları doğrultusunda titre edilmelidir.

DOMİRPA HBS sert kapsüller her zaman bir miktar su ile yutulmalıdır. DOMİRPA HBS sert kapsüller yemeklerden 30 dakika önce veya yemekten 1 saat sonra alınabilir fakat antiasit ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Nokturnal immobilitesi olan hastalarda, yatmadan önce alınan levodopa/benserazid dozunun kademeli olarak iki adet 125 mg levodopa/benserazid kapsüle çıkarılması sonucunda olumlu etkiler gözlenmiştir.

Hâlihazırda levodopa ile tedavi edilmeyen hastalar

Hafif ve orta dereceli hastalarda önerilen başlangıç dozu günde üç kez yemeklerle birlikte bir adet DOMİRPA HBS 100 mg/25 mg sert kapsüldür. Azalmış biyoyararlanımı nedeniyle, yüksek dozlarda tedavide, konvansiyonel levodopa+dekarboksilaz inhibitörlerin kombinasyonuna göre genellikle daha yüksek DOMİRPA HBS dozu gereklidir. Başlangıç dozu günlük 600 mg levodopayı aşmamalıdır.

DOMİRPA HBS'nin kademeli başlangıç etkisi nedeniyle bazı hastalar DOMİRPA HBS'nin ilk sabah dozunun yanında tamamlayıcı tedavi olarak standart levodopa/benserazid'e ihtiyaç duyabilirler.

Toplam günlük levodopa dozunun 1200 mg'a karşılık geldiği, DOMİRPA HBS ile birlikte konvansiyonel levodopa/benserazid kullanımında DOMİRPA HBS'ye yanıt yetersiz ise, DOMİRPA HBS kullanımı durdurulmalı ve alternatif tedavi düşünülmelidir.

Hâlihazırda levodopa ile tedavi edilen hastalar

DOMİRPA HBS her 100 mg levodopa başına bir kapsül DOMİRPA HBS 100 mg/25 mg olacak şekilde standart levodopa+dekarboksilaz inhibitörü preparatının yerine geçmelidir. Örneğin, önceden 200 mg levodopa ile dekarboksilaz inhibitörü almış bir hastanın daha sonraki tedavisi iki adet DOMİRPA HBS 100 mg/25 mg sert kapsül ile başlatılmalıdır. Tedavi önceki tedavi ile aynı dozaj sıklığında devam etmelidir.

Devam etmekte olan tedaviye kıyasla günlük DOMİRPA HBS dozunun ortalama %50 artırılması uygun bulunmuştur. Dozun optimizasyonu için 4 haftalık bir süreye kadar her 2-3 günde bir doz günlük DOMİRPA HBS 100 mg/25 mg sert kapsül doz artışları ile titre edilmelidir.

Hâlihazırda levodopa ile tedavi edilen hastalar, optimal doz rejimi tespit edilene kadar durumlarının başlangıçta kötüleşebileceği konusunda uyarılmalıdır. Başlangıç dozları ayarlanırken hastalar yakın gözetim altında tutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Benserazid özellikle böbrek ve karaciğerde konsantre olur ve metabolitleri esas olarak idrar ile atılır. DOMİRPA HBS karaciğer fonksiyon testlerinde düzensizliklere ve böbrek üre artışına sebep olabilir. Dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

25 yaşın altındaki hastalara verilmemelidir; bu sebeple, DOMİRPA HBS'nin çocuklarda kullanımıyla ilgili doz önerisinde bulunulmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

DOMİRPA HBS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Levodopa, benserazid veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalara verilmemelidir.

- Hipertansif kriz riskinden dolayı selektif olmayan monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri alan hastalara verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4). Bununla birlikte, selejilin ve rasajilin gibi selektif MAO-B inhibitörleri veya moklobemid gibi selektif MAO-A inhibitörleri kontrendike değildir. MAO-A ve MAO-B inhibitörleri kombinasyonunun etkisi, non-selektif MAO inhibisyonuna eşittir ve bu nedenle bu kombinasyon DOMİRPA HBS ile birlikte verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.5).
- Dekompanse endokrin (ör. feokromositoma, hipertiroidizm, Cushing sendromu), böbrek veya karaciğer fonksiyonu , kalp hastalıkları (ör. şiddetli kardiyak aritmisi ve kalp yetmezliği), psikotik bileşenli psikiyatrik hastalıkları veya kapalı açılı glokomu olan hastalara verilmemelidir.
- 25 yaşın altındaki hastalara verilmemelidir (iskelet oluşumu tam olmalıdır).

Yeterli doğum kontrolü uygulamayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara veya gebelere verilmemelidir. DOMİRPA HBS alırken gebelik oluşması durumunda ilaç kullanımı sonlandırılmalıdır (reçeteyi veren doktor tarafından tavsiye edildiği şekilde).

Levodopanın, malign melanomu aktive edebileceğine dair şüpheler oluşmuştur. Bu sebeple, DOMİRPA HBS, malign melanom öyküsü olan veya malign melanomu olabilecek kişilerde kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Başka ilaçların DOMİRPA HBS ile birlikte verilmesinin gerektiği durumlarda, hasta beklenmedik istenmeyen etkiler veya artan etkiler açısından dikkatlice izlenmelidir.

Hassas bireylerde aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

Levodopanın teorik olarak intraoküler (göz içi) basıncı yükseltme potansiyeli olduğundan açık açılı glokomu olan hastalarda intraoküler basıncın düzenli olarak ölçülmesi tavsiye edilmektedir.

Endokrin, renal, pulmoner veya kardiyovasküler hastalık, özellikle miyokard enfarktüsü veya aritmi öyküsü varlığında; psikiyatrik rahatsızlıklar (ör. depresyon); hepatik bozukluk; peptik ülser; osteomalazi; levodopanın kardiyovasküler etkilerinin yoğunlaşması olasılığından dolayı semptomimetik ilaçların gerekebileceği durumlarda (ör. bronşiyal astım); olası yüksek hipotansif etkiden dolayı antihipertansif ilaçların kullanıldığı durumlarda DOMİRPA HBS kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

DOMİRPA HBS önceden koroner arter bozuklukları, kardiyak aritmisi veya kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Tedavinin başlangıcında ve tedavi süresince, bu hastaların kalp fonksiyonu düzenli olarak özel bir dikkatle izlenmelidir.

Ortostatik hipertansiyon risk faktörleri (ör. yaşlı hastalar, eşzamanlı olarak antihipertansif veya ortostatik potansiyeli olan diğer ilaçlar alındığında) veya öyküsü olan hastaların özellikle tedavi başlangıcında veya doz artışlarında yakından izlenmesi önerilir.

DOMİRPA HBS'nin kan hücresi sayımında düşüşe (ör. hemolitik anemi, trombositopeni ve lökopeni) neden olduğu bildirilmiştir. Birkaç vakada, agranülositoz ve pansitopeni bildirilmiş olup bu durum ne DOMİRPA HBS ile ilişkilendirilmiş ne de DOMİRPA HBS'nin etkisi göz ardı edilmiştir. Bu sebeple, tedavi süresince kan hücresi sayımı periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Depresyon, Parkinson hastalığı olan hastalarda, klinik tablonun bir parçası olabilir ve DOMİRPA HBS ile tedavi edilen hastalarda da ortaya çıkabilir ancak bu altta yatan bir hastalığın etkisi de olabilir. Tüm hastalar, intihar düşüncesi olsun veya olmasın psikolojik değişiklikler ve depresyon açısından dikkatle izlenmelidir.

DOMİRPA HBS, ürünün aşırı kullanımına yol açan dopamin disregülasyonu sendromuna sebep olabilir. Parkinson hastalarının küçük bir alt grubu, bilişsel ve davranışsal rahatsızlıklardan şikâyetçidir; bu durum hastaların, motor bozukluklarının tedavisi için, tıbbi önerinin aksine gerekli dozların oldukça üzerinde ilaç almasıyla doğrudan ilişkilendirilebilir.

DOMİRPA HBS aniden kesilmemelidir. Preparatın ani olarak kesilmesi, yaşamı tehdit eden nöroleptik malign sendrom (hiperpreksi ve kas rijiditesi, olası psikolojik değişiklikler ve yüksek serum kreatinin fosfokinaz düzeyleri, ciddi vakalarda miyoglobinüri, rabdomiyoliz gibi ek belirtiler ve akut böbrek yetmezliği) ile sonuçlanabilir. Bu tür belirti ve bulguların bir kombinasyonu ortaya çıkarsa, hasta tıbbi gözetim altında tutulmalıdır, gerekirse hastaneye yatırılmalıdır; hızlı ve uygun semptomatik tedavi verilmelidir. Uygun değerlendirme sonrasında DOMİRPA HBS tedavisine yeniden devam edilebilir.

Dekarboksilaz inhibitörünün varlığında, piridoksin (vitamin B6) tarafından kolaylaştırılan periferik levodopa transformasyonuna karşı koruma sağlandığı için DOMİRPA HBS ile birlikte piridoksin kullanılabilir.

Levodopa, somnolans ve ani olarak uykuya dalma atakları ile ilişkilendirilmiştir. Günlük aktiviteler esnasında ani olarak uykuya dalma (bazı vakalarda farkında olmadan veya uyarı belirtileri olmaksızın) çok seyrek olarak bildirilmiştir. Hastalara bu konuda bilgi verilmelidir ve levodopa tedavisi esnasında araba veya makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir. Somnolans ve/veya ani olarak uykuya dalma atağı yaşamış olan hastalar araba veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır. Ayrıca, dozun azaltılması veya tedavinin sonlandırılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.7).

Dürtü kontrol bozuklukları

Hastalar, dürtü kontrol bozukluklarının gelişimi açısından düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve hasta bakıcılar, dopamin agonistleri ve/veya DOMİRPA HBS dahil levodopa içeren diğer dopaminerjik tedaviler alan hastalarda patolojik kumar oynama, yüksek libido, hiperseksüelite, kompulsif harcama veya satın alma, aşırı yeme veya kompulsif yeme dahil dürtü kontrol bozukluklarına ilişkin davranışsal semptomların meydana gelebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu tür semptomların gelişmesi halinde tedavinin gözden geçirilmesi önerilir.

Malign melanom

Epidemiyolojik çalışmalar, Parkinson hastalarının, melanom gelişmesi açısından genel popülasyondan daha büyük risk taşıdığını göstermiştir (takriben 2-6 kat daha yüksek). Gözlemlenen yüksek riskin Parkinson hastalığından mı yoksa Parkinson hastalığının tedavisi için kullanılan levodopa gibi diğer faktörlerden mi kaynaklandığı kesin değildir. Bu sebeple hastalara ve hekimlere, herhangi bir endikasyon için DOMİRPA HBS kullanılırken düzenli olarak melanom takibi yapmaları önerilir. İdeal olanı, uygun kalifikasyona sahip kişiler (ör. Dermatologlar) tarafından periyodik cilt muayeneleri yapılmasıdır.

Etkileşimlerle ilgili uyarılar

Hastaya genel anestezi gerekiyorsa, halotan durumu dışında, normal DOMİRPA HBS rejimine ameliyata mümkün olduğunca yakın bir zamana kadar devam edilmelidir. Halotan ile yapılan genel anestezide, DOMİRPA HBS tedavisi alan hastalarda kan basıncında dalgalanmalar ve/veya aritmiler oluşabileceğinden, DOMİRPA HBS cerrahi müdahaleden 12 - 48 saat önce kesilmelidir. DOMİRPA HBS tedavisine ameliyattan sonra devam edilebilir; doz kademeli olarak preoperatif düzeye yükseltilmelidir.

Bir hasta acil ameliyata girecekse, DOMİRPA HBS kullanımı bırakılmamışsa halotan ile anesteziden kaçınılmalıdır.

İrreversibl selektif olmayan MAO inhibitörleri alan hastalara levodopa-benserazid uygulanacaksa, MAO inhibitörünün kesilmesi ile levodopa-benserazid tedavisinin başlaması arasında en az 2 hafta ara verilmelidir. Aksi takdirde hipertansif kriz gibi istenmeyen etkilerin ortaya çıkması muhtemeldir (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

Dopamin reseptör bloke edici özelliklere sahip antipsikotiklerin, özellikle D2-reseptör antagonistlerinin birlikte uygulanması, levodopa-benserazidin anti-Parkinson etkilerini antagonize edebilir, bu nedenle dikkatli olunmalı ve hasta, anti-Parkinson etki kaybı ve Parkinson semptomlarının kötüleşmesi açısından dikkatle gözlemlenmelidir.

Levodopa-benserazid sempatomimetikler (epinefrin, norepinefrin, izoproterenol veya amfetamin gibi sempatik sinir sistemini uyaran ajanlar) ile birlikte uygulanması etkilerini güçlendirebilir, bu nedenle bu kombinasyonlar önerilmez. Eşzamanlı uygulama gerekliyse, kardiyovasküler sistemin yakın gözetimi esastır ve sempatomimetik ajanların dozunun azaltılması gerekebilir.

Bir COMT inhibitörü ile adjuvan tedaviye başlanırken, levodopa-benserazid dozunun azaltılması gerekli olabilir.

Levodopa-benserazid tedavisine başlandığında, levodopa bir süre etkisini göstermeye başlamadığından antikolinergikler aniden kesilmemelidir.

Antikolinerjikler, amantadin, selejilin, bromokriptin ve dopamin agonistleri ile kombinasyona izin verilir, ancak tedavinin hem istenen hem de istenmeyen etkileri yoğunlaşabilir. Levodopa-benserazid veya diğer maddenin dozunun azaltılması gerekebilir.

Laboratuvar testleri

Tedavi esnasında karaciğer, hemapoetik, böbrek ve kardiyovasküler fonksiyonlar ile kan hücre sayımları periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Diyabeti olan hastalarda, kan şekeri sık sık ölçülmeli ve anti-diyabetik ajanların dozu kan şekeri düzeylerine göre ayarlanmalıdır.

DOMİRPA HBS tedavisiyle iyileşme gösteren hastalara, hızlı hareketlenme yaralanma riskini artırabileceği için, normal aktivitelerine kademeli olarak dönmeleri önerilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler:

Antikolinerjik bir ilaç olan triheksifenidilin DOMİRPA'nın standart dozaj formu ile birlikte verilmesi sonucunda, levodopa absorpsiyonunun hızı azalır, fakat miktarı değişmez. DOMİRPA HBS formülasyonu ile birlikte verilen triheksifenidil levodopanin farmakokinetikini etkilemez.

DOMİRPA HBS formülasyonu ile antiasitlerin birlikte verilmesi levodopa emilimini %32 azaltır.

Demir sülfat, levodopanin maksimum plazma konsantrasyonunu ve eğri altı alanını (EAA) %30-50 azaltır. Demir sülfat ile eş zamanlı olarak yapılan tedavi sırasında, ortaya çıkan farmakokinetik değişimler klinik olarak önemli olsa da, tüm hastalarda gözlenmemektedir.

Rauwolfia alkaloidleri (rezerpin), tetrabenazin, metoklopramid, fenotiyazinler, tiyoksantenler, bütirofenonlar, amfetaminler ve papaverin gibi merkezi amin mekanizmaları ile etkileşen opioidler ve ilaçlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Ancak kullanımlarının zorunlu görülmesi halinde, potansiyalizasyon, antagonizm veya diğer etkileşimler ve beklenmedik istenmeyen etkiler açısından son derece dikkatli olunmalı ve yakından izleme sürdürülmelidir. Metoklopramid, levodopanin emilim oranını artırır.

Domperidon, bağırsakta levodopanin emilimini artırmasının bir sonucu olarak levodopanin biyoyararlanımını artırabilir.

Farmakodinamik etkileşimler:

Dopamin reseptör bloke edici özellikleri olan anti-psikotiklerle özellikle D2-reseptör antagonistleri eşzamanlı olarak uygulanması, DOMİRPA HBS'nin anti-Parkinson etkilerini antagoneze edebilir; bu nedenle, birlikte uygulanırken dikkatli olunmalı ve hasta anti-Parkinson etkinin kaybı ve Parkinson semptomlarının kötüleşmesi açısından yakından takip edilmelidir.

Halihazırda antihipertansif alan hastaların tedavisine levodopa ve dekarboksilaz inhibitörü kombinasyonları eklendiğinde semptomatik ortostatik hipotansiyon oluşmuştur. Antihipertansif

ilaç tedavisi alan hastalarda DOMİRPA HBS tedavisine dikkatle başlanması gerekir. Gerekğinde ilaçlardan biri için potansiyel doz ayarlamasına imkan vermek amacıyla kan basıncının izlenmesi gerekir.

DOMİRPA HBS'nin sempatomimetikler (sempatik sinir sistemini stimüle eden epinefrin, norepinefrin, izoproterenol veya amfetamin gibi ajanlar) ile eşzamanlı kullanımı sempatomimetiklerin etkilerini artırabilir, bu sebeple belirtilen bu kombinasyonlar önerilmez. Eşzamanlı kullanımın gerekli olduğunun kanıtlanması halinde, kardiyovasküler sistemin yakın şekilde takip edilmesi gerekir ve sempatomimetik ajanların dozunun azaltılması gerekebilir.

İrreversibl selektif olmayan MAO inhibitörleri alan hastalara DOMİRPA HBS verilirse, MAO inhibitörlerinin kesilmesi ile DOMİRPA HBS'ye başlanması arasında en az iki haftalık bir ara olmalıdır. Aksi takdirde, hipertansif kriz gibi istenmeyen etkiler meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.3). Selejilin ve rasajilin gibi selektif MAO-B inhibitörleri ve moklobemid gibi selektif MAO-A inhibitörleri, levodopa-benserazid tedavisindeki hastalara reçete edilebilir. Etkinlik ve tolerans göz önüne alınarak, hastanın bireysel ihtiyacına göre levodopa dozunun yeniden ayarlanması önerilir. MAO-A ve MAO-B inhibitörleri kombinasyonunun etkisi, non-selektif MAO inhibisyonuna eşittir ve bu nedenle bu kombinasyon DOMİRPA HBS ile birlikte verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Antikolinerjikler, amantadin, selejilin, bromokriptin ve dopamin agonistleri ile kombinasyon yapılabilir, ancak bu tedavinin hem istenen, hem de istenmeyen etkilerinin şiddetini artırabilir. DOMİRPA HBS veya diğer ilacın dozunu azaltmak gerekebilir. Bir katekol-O-metil transferaz (COMT) inhibitörü ile adjuvan tedaviye başlarken, DOMİRPA HBS'nin dozunun azaltılması gerekli olabilir. DOMİRPA HBS tedavisi başladığında antikolinerjikler aniden bırakılmamalıdır çünkü levodopanin etkisi bir süre başlamayabilir.

Levodopa; katekolaminler, keton cisimleri, kreatinin, ürik asit ve glukoz ile ilişkili laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. İdrar tahlili, keton cisimcikleri açısından yanlış pozitif sonuç verebilir. Levodopa tedavisinin tiroid fonksiyon testlerinde protireline verilen yanıtı inhibe ettiği bildirilmiştir.

DOMİRPA HBS kullanan hastalarda Coombs testleri hatalı pozitif sonuç verebilir.

DOMİRPA HBS, protein bakımından zengin bir diyetle alındığında etkide azalma gözlenir.

Levodopa, bir büyük nötral amino asittir (LNAA) ve gastrik mukoza ve kan-beyin bariyeri boyunca taşınmak için diyet proteinlerinden gelen LNAA'larla yarışır.

Dopamin reseptör bloke edici özelliklere sahip antipsikotiklerin (özellikle D2 reseptör antagonistleri) birlikte uygulanması levodopa-benserazidin anti-Parkinson etkilerini antagonize edebilir. Levodopa bu ilaçların antipsikotik etkilerini azaltabilir. Bu ilaçlar dikkatle birlikte uygulanmalıdır.

Halotanla yapılan genel anestezi: Levodopa-benserazid, halotanla genel anestezi yapılması gereken cerrahi müdahaleden 12-48 saat önce kesilmelidir, çünkü kan basıncında dalgalanmalar ve/veya aritmiler oluşabilir. Diğer anestezikler ile genel anestezi için Bölüm 4.4'e bakınız.

DOMİRPA HBS antiasitlerle birlikte verildiğinde konvansiyonel levodopa/benserazid'e göre biyoyararlanımı azalır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DOMİRPA HBS yeterli doğum kontrolü uygulamayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda, kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 5.3). Levodopa-benserazid alırken gebelik oluşması durumunda ilaç kullanımı sonlandırılmalıdır (reçeteyi veren doktor tarafından tavsiye edildiği şekilde).

Gebelik dönemi

DOMİRPA HBS, gebelikte kontrendikedir. Gebeliğin kontrolü için tedavi öncesinde bir gebelik testi önerilir.

Doğum süreci ve doğum

Levodopa-benserazidin doğum süreci ve doğum sırasında güvenli kullanımı belirlenmemiştir.

Laktasyon dönemi

Levodopa-benserazidin emzirme döneminde güvenli kullanımı belirlenmemiştir.

Benserazidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. DOMİRPA HBS tedavisi gerekli olan anneler bebeklerini emzirmemelidir, zira, yenidoğanda iskelet malformasyonları oluşumu bertaraf edilemez.

Üreme yeteneği/fertilite

Fertilite üzerine çalışma yapılmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DOMİRPA HBS'nin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde önemli bir etkisi olabilir.

Levodopa ile tedavi edilen ve somnolans ve/veya ani uyku epizotları yaşayan hastalar, uyanıklık düzeyinde yaşadıkları bozukluk kendilerini ve başkalarını ciddi sakatlık ve ölüm riski altına soktuğunda, bu tür reküren epizotlar ve somnolans hali ortadan kalkana kadar araç kullanmayı bırakma konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, spontan vaka raporlarına ve literatüre dayalı olarak levodopa-benserazid ile pazarlama sonrası deneyimlerde belirlenmiştir. İstenmeyen etkiler sistem organ sınıfı (SOC) ve sıklığa göre şu şekilde sıralanmıştır:

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 ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: İştah azalması

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Dopamin düzensizliği sendromu, konfüzyon durumu, depresyon, ajitasyon*, anksiyete*, uykusuzluk*, halüsinasyon*, delüzyon*, dezoryantasyon*, patolojik kumar oynama, libidoda artış, hiperseksüalite, kompulsif alışveriş, çok fazla yeme, yeme bozukluğu belirtisi.

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Tat almada bozukluk (agüzi), disguzi, diskinezi (koreiform ve atetoik), tedaviye yanıtta dalgalanmalar, donma epizotları, doz sonu kötüleşmesi, açık ve kapalı fenomeni (on-off fenomeni), huzursuz bacak sendromu, somnolans, ani uyku basması

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Aritmi

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Ortostatik hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, ishal, tükürükte renk değişikliği, dilde renk değişikliği, dişte renk değişikliği, ağız mukozasında renk değişikliği

Hepato-biliyer hastalıklar

Bilinmiyor: Transaminaz artışı, alkalın fosfataz artışı, gamma-glutamilttransferaz artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Prurit, döküntü

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Kanda üre artışı, idrarda renk değişikliği

*Bu olaylar özellikle yaşlı ve önceden bu tür rahatsızlık öyküsü olanlarda ortaya çıkabilir.

Dürtü Kontrol Bozuklukları:

Dopamin agonistleri ve/veya DOMİRPA HBS dahil levodopa içeren diğer dopaminerjik tedaviler alan hastalarda patolojik kumar oynama, yüksek libido, hiperseksüalite, kompulsif harcama veya satın alma, aşırı yeme veya kompulsif yeme gibi dürtü kontrol bozuklukları meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Sinir Sistemi Bozuklukları:

Levodopa ile tedavi edilmiş olanlar dahil Parkinson hastalarında, hafif elasyon, anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk, sersemlik, depresyon, agresyon, delüzyonlar, halüsinasyonlar, geçici dezoryantasyon ve psikozların “açığa çıkması” dahil olmak üzere psikiyatrik rahatsızlıklar yaygındır.

Tedavinin ileri evrelerinde, diskinezi (koreiform veya ateotik) ortaya çıkabilir. Bu durum, doz azaltımı ile ortadan kaldırılabilir veya tolere edilebilir hale getirilebilir. Uzun süreli tedavi ile terapötik cevaplarda dalgalanma da gözlenebilir.

Bunlara donma epizotları, doz sonu kötüleşmesi ve “açık-kapalı” etkisi de dâhildir. Bu durum, genellikle dozda yapılan ayarlama ve daha küçük tek dozların daha sık olarak verilmesi ile ortadan kaldırılabilir veya tolere edilebilir hale getirilebilir. Terapötik etkiyi artırmak için bunun ardından dozu tekrar artırma denemesi yapılabilir. Levodopa-benserazid somnolans ve çok nadiren aşırı gün içi somnolans ve ani uyku basması epizotları ile ilişkilendirilmiştir.

Huzursuz Bacak Sendromu: Augmentasyon gelişimi (semptomlarda gece/akşamdan itibaren öğlene doğru ve sonraki gece dozunun alınmasından önce akşama doğru zaman kayması) uzun süreli dopaminerjik tedavinin en yaygın istenmeyen etkisidir.

Gastrointestinal Bozukluklar:

- Genellikle tedavinin başlarında ortaya çıkan istenmeyen gastrointestinal etkiler, DOMİRPA HBS'nin düşük proteinli bir ara öğün veya içecek eşliğinde alınması veya dozun yavaşça artırılması ile büyük ölçüde kontrol edilebilir.
- Levodopa tedavisi ile gastrointestinal kanama bildirilmiştir.
- İzole vakalarda tat kaybı ya da tat almada değişiklik bildirilmiştir.

Vasküler Bozukluklar:

Ortostatik şikayetler DOMİRPA HBS dozunun azaltılmasından sonra genellikle düzelir.

Diğer:

Levodopa ile birlikte cilt kızarması ve terleme bildirilmiştir.

Araştırmalar:

İdrar rengi değişebilir; genellikle beklediğinde koyulaşan hafif kırmızı bir renk. Bu değişiklikler, metabolitlerden dolayıdır ve endişe edilmesini gerektirmez.

Tükürük, dil, dişler veya ağız mukozası gibi diğer vücut sıvıları veya dokuları da renk değişikliğine uğrayabilir veya boyanabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

Doz aşımının belirtileri, niteliksel olarak terapötik dozlarda uygulanan DOMİRPA HBS’nin yan etkilerine benzerdir ama daha şiddetli olabilir.

Aşırı doz kardiyovasküler istenmeyen etkilere (örn. kardiyak aritmiler), psikiyatrik rahatsızlıklara (örn. konfüzyon ve insomni), gastrointestinal etkilere (örn. bulantı ve kusma) ve anormal istem dışı hareketlere neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Bir hasta aşırı dozda DOMİRPA HBS almışsa, aktif maddelerin mideden emiliminin gecikmesi nedeniyle semptom ve bulguların ortaya çıkması gecikebilir.

Tedavi ve yönetim

Hastanın vital bulgularının takip edilmesi ve klinik durumunun endikasyonuna göre destekleyici tedavi uygulanması önerilmektedir. Özellikle kardiyovasküler etkiler için (ör: anti-aritmikler) veya merkezi sinir sistemi etkileri için (ör: solunum uyarıcıları, nöroleptikler) semptomatik tedavi gerekli olabilir.

Buna ek olarak, DOMİRPA HBS’nin daha fazla emilmesini önleyici bir yöntem kullanılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

Levodopa ve dekarboksilaz inhibitörleri

ATC kodu: N04BA02

Etki mekanizması

DOMİRPA HBS anti-Parkinson bir ajandır. Levodopa dopaminin metabolik öncüsüdür. Dopamin, Parkinson hastalarının striatumunda, pallidumunda ve substantia nigrasında (siyah madde) ciddi şekilde tükenmiştir ve levodopa kullanımının bu merkezlerde bulunan dopamin düzeyini artırdığı düşünülmektedir. Ancak, dopa dekarboksilaz enzimi tarafından levodopanin dopamine dönüştürülmesi de ekstraserebral dokularda gerçekleşir. Sonuç olarak tam terapötik etki elde edilemeyebilir ve yan etkiler meydana gelebilir.

Levodopayla birlikte levodopanin ekstraserebral dekarboksilasyonunu bloke eden periferik dekarboksilaz inhibitörünün eklenmesinin önemli avantajları vardır; bunlar azalmış gastro-intestinal istenmeyen etkiler, tedavinin başlangıcında daha hızlı cevap alınması ve doz rejiminin daha basit olmasıdır. DOMİRPA HBS klinik çalışmalarda en iyi sonuçları sağladığı gösterilen levodopa ve periferik dekarboksilaz inhibitörü benserazidin 4:1 oranında kombinasyonudur.

Her replasman tedavisi gibi, DOMİRPA HBS ile uzun süreli tedavi gerekli olacaktır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

DOMİRPA HBS kontrollü ve daha uzun süreli salım yapar ama pik plazma konsantrasyonları standart levodopa/benserazid kombinasyonuna ya da levodopanin diğer konvansiyonel formülasyonlarına göre daha düşüktür.

Emilim:

DOMİRPA HBS'nin aktif maddeleri midede yavaşça serbest bırakılır ve uygulamadan 3 saat kadar sonra levodopanin maksimum plazma konsantrasyonuna erişilir. Levodopanin plazma konsantrasyon-zaman eğrisi standart DOMİRPA'dan daha uzun 'yarılanma ömrü' (maksimum plazma konsantrasyonunun yarısına eşit ya da yarısından daha yüksek bir zaman aralığı) gösterir ki bu belirgin kontrollü salınım özelliklerini işaret eder. DOMİRPA HBS'nin biyoyararlanımı standart levodopa/benserazid kombinasyonunun % 60'ıdır ve besinlerden etkilenmez. Levodopanin maksimum plazma konsantrasyonu gıda alımından etkilenmez ancak DOMİRPA HBS'nin postprandial uygulamasından sonra daha geç (5 saat) görülür.

Antiasitlerin DOMİRPA HBS ile birlikte verilmesi levodopa emilimini %32 azaltır.

Dağılım:

Levodopa gastrik mukoza ve kan-beyin engelini doyurulabilir bir transport sistemi ile geçer. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Benserazid terapötik dozlarda kan-beyin engelini geçmez. Benserazid başlıca böbrek, akciğer, ince barsak ve karaciğerde toplanır.

Biyotransformasyon:

Levodopa metabolizmasının 2 ana yolu, daha sonra minör derecede norepinefrine ve daha büyük ölçüde inaktif metabolitlere dönüştürülen dopamin oluşturmak üzere dekarboksilasyon ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 15 saat olan ve DOMİRPA'nın terapötik dozlarını alan hastalarda biriken 3-O-metildopayı oluşturan O-metilasyondur. Benserazid ile birlikte uygulandığında levodopanin azalmış periferik dekarboksilasyonu, levodopa ve 3-O-metildopa'nın daha yüksek plazma seviyelerine yansır.

Benserazid, barsak mukozası ve karaciğerde trihidroksibenzilhidrazine hidroksillenir. Bu metabolit aromatik aminoasit dekarboksilazın güçlü bir inhibitörüdür.

Eliminasyon:

Periferik dekarboksilaz inhibitörü benserazidin varlığında, levodopanin eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 1,5 saattir. Parkinson hastalığı olan yaşlılarda, eliminasyon yarı-ömrü biraz (yaklaşık olarak %25) daha uzundur. Levodopa'nın plazmadan klirensi yaklaşık 430 mL/dak'dır.

Benserazid hemen hemen tümüyle metabolize olarak elimine olur. Metabolitler esas olarak idrarla (%64) ve çok az da feçesle (%24) atılırlar.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hipromelloz (4000 cps)

Hipromelloz (50 cps)

Hidrojene bitkisel yağı

Kalsiyum hidrojen fosfat anhidrus

Povidon

Mannitol

Talk

Magnezyum stearat

Sert jelatin kapsül içeriği (No:1)

Indigotine-FD&C Mavi 2

Titanyum dioksit

Jelatin (sığır jelatini)

Sarı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın Yapısı ve İçeriği

DOMİRPA HBS 100 mg/25 mg sert kapsül ürünümüz ambalaj malzemesi olarak 75 ml bal renkli cam şişe – 31-18 mm PE beyaz çocuk korumalı, desikantlı kapak ile ambalajlanır. Bir karton kutu içerisinde 30 sert kapsül içeren cam şişe ve kullanma talimatı birlikte sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No: 1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2022/550

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.10.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ