

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duodopa, 20 mg/ml + 5 mg/ml, żel dojelitowy

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera 20 mg lewodopy oraz 5 mg karbidopy (w postaci jednowodnej).

100 ml zawiera 2000 mg lewodopy oraz 500 mg karbidopy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel dojelitowy.

Żel barwy od prawie białej do żółtawej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona odpowiadającej na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy i (lub) dyskinezy, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Duodopa jest żelem do podawania dojelitowego w sposób ciągły. Podczas długotrwałego stosowania żel należy podawać za pomocą przenośnej pompy bezpośrednio do dwunastnicy lub górnej części jelita czczego przez założony na stałe zgłębnik wprowadzony przez przezierną endoskopową gastrostomię z umieszczonym w powłokach brzusznych zgłębnikiem zewnętrznym i wewnętrznym zgłębnikiem dojelitowym. Jeśli z jakiegoś powodu nie jest możliwe wytworzenie przeziernej endoskopowej gastrostomii, można rozważyć wytworzenie gastrojejunostomii pod kontrolą radiologiczną. Wytworzenie dostępu w powłokach brzusznych oraz dostosowanie dawki leku należy przeprowadzić we współpracy z ośrodkiem neurologicznym.

Przed umieszczeniem na stałe zgłębnika dojelitowego (*ang.* percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal tube – PEG-J) z zastosowaniem przeziernej endoskopowej gastrostomii należy rozważyć założenie tymczasowego zgłębnika nosowo-dwunastniczego lub nosowo-dojelitowego (do jelita czczego) w celu ustalenia, czy pacjent zadowalająco reaguje na tę metodę leczenia. W przypadkach, gdy lekarz uzna, że taka ocena nie jest konieczna, można zrezygnować z testu polegającego na założeniu zgłębnika nosowo-jelitowego i rozpocząć leczenie bezpośrednio od umieszczenia zgłębnika PEG-J. Dawka powinna być dostosowana indywidualnie, aby osiągnąć u danego pacjenta optymalną odpowiedź kliniczną, co oznacza maksymalizację okresu dobrej sprawności ruchowej (faza „włączenia” - ON podczas dnia dzięki minimalizacji liczby i czasu trwania epizodów „wyłączenia” - OFF (bradykineza)) oraz minimalizacji czasu trwania stanów ON z uniemożliwiającymi prawidłowe funkcjonowanie dyskinezami. Patrz zalecenia w podpunkcie *Dawkowanie*.

Początkowo produkt Duodopa powinien być podawany w monoterapii. W razie konieczności można podawać równocześnie inne produkty lecznicze stosowane w chorobie Parkinsona. Do podawania produktu Duodopa należy stosować wyłącznie pompę CADD-legacy 1400 (znak CE). *Instrukcja obsługi przenośnej pompy jest dołączona do urządzenia.*

Leczenie produktem Duodopa przy użyciu założonego na stałe zgłębnika można przerwać w dowolnym momencie, przez usunięcie zgłębnika i umożliwienie wygojenia rany. Leczenie należy następnie kontynuować podając doustne produkty lecznicze zawierające lewodopę z karbidopą.

### Dawkowanie

Całkowita dawka dobową produktu Duodopa składa się z trzech indywidualnie dostosowanych dawek podawanych przez okres około 16 godzin: porannej (bolus), ciągłej dawki podtrzymującej, oraz dawek dodatkowych (bolus). Leczenie jest zwykle podawane w okresie aktywności pacjenta. Produkt Duodopa można podawać do 24 godzin, jeśli jest to uzasadnione względami medycznymi.

Kasetki z produktem leczniczym są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku i nie należy ich używać dłużej niż 24 godziny, nawet jeśli w kasetce pozostanie pewna ilość produktu. Nie używać powtórnie otwartej kasetki.

Pod koniec terminu ważności żel może przybrać żółtawą barwę. Nie ma to wpływu na stężenie produktu leczniczego ani przebieg leczenia.

Dawka poranna. Dawka poranna (bolus) jest podawana za pomocą pompy w celu szybkiego osiągnięcia poziomu dawki terapeutycznej (w ciągu 10 do 30 minut). Dawkę należy obliczyć na podstawie poprzednio przyjmowanej przez pacjenta dawki porannej lewodopy + objętości koniecznej do wypełnienia zgłębnika. Zazwyczaj, całkowita dawka poranna wynosi 5-10 ml, co odpowiada 100-200 mg lewodopy. Całkowita dawka poranna nie powinna przekroczyć 15 ml (300 mg lewodopy).

Ciągła dawka podtrzymująca. Dawkę podtrzymującą można zwiększać stopniowo o 2 mg/godzinę (0,1 ml/godzinę). Dawkę należy wyliczyć na podstawie wcześniej przyjmowanej przez pacjenta dobowej dawki lewodopy. W przypadku odstawienia leczenia uzupełniającego należy dostosować dawkę produktu Duodopa. Ciągła dawka podtrzymująca jest dostosowywana indywidualnie. Powinna mieścić się w zakresie 1-10 ml/godzinę (20-200 mg lewodopy/godzinę) i zazwyczaj wynosi 2-6 ml/godzinę (40-120 mg lewodopy/godzinę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 200 ml (patrz punkt 4.4). W wyjątkowych przypadkach konieczne może być podawanie większej dawki.

Przykład:

Dobowa dawka lewodopy w produkcie Duodopa: 1640 mg/dobę

Dawka poranna (bolus): 140 mg = 7 ml (wyluczając objętość konieczną do wypełnienia zgłębnika dojelitowego)

Ciągła dawka podtrzymująca: 1500 mg/dobę

1500 mg/dobę: 20 mg/ml = 75 ml produktu Duodopa na dobę

Dawka całkowita jest obliczana dla okresu 16 godzin: 75 ml/16 godzin = 4,7 ml/godzinę.

Dodatkowe dawki (bolus). Podawane w razie konieczności, w przypadku występowania u pacjenta zespołów hipokinetycznych w ciągu dnia. Dodatkową dawkę należy dostosować indywidualnie, zazwyczaj wynosi ona 0,5-2,0 ml. W rzadkich przypadkach konieczne może być podanie większej dawki. Jeśli liczba dodatkowych dawek (bolus) przekroczy 5 na dobę, należy zwiększyć dawkę podtrzymującą.

Po wstępnym ustaleniu dawki, dawkę poranną (bolus), dawkę podtrzymującą oraz dawki dodatkowe (bolus) należy precyzyjnie dostosowywać przez kilka tygodni.

*Monitorowanie leczenia:* Nagłe pogorszenie odpowiedzi na leczenie, z nawracającymi fluktuacjami ruchowymi, powinno być podstawą podejrzenia, że dystalna część zgłębnika przemieściła się z dwunastnicy lub jelita czczego do żołądka. Położenie zgłębnika należy określić przy pomocy badania rentgenowskiego i koniec zgłębnika umieścić ponownie w dwunastnicy lub jelicie czczym.

### Specjalne populacje

#### *Dzieci i młodzież*

U dzieci i młodzieży nie jest właściwe zastosowanie produktu Duodopa we wskazaniu leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona, odpowiadającej na lewodopę, z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi oraz hiperkinezami i (lub) dyskinezami.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Istnieje znaczne doświadczenie w stosowaniu lewodopy z karbidopą u osób w podeszłym wieku. U wszystkich pacjentów, w tym osób w podeszłym wieku, dawki należy dostosować indywidualnie przez miareczkowanie.

#### *Zaburzenie czynności nerek lub wątroby*

Nie badano właściwości farmakokinetycznych karbidopy i lewodopy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Dawkowanie produktu Duodopa dostosowuje się indywidualnie przez ustalanie dawki, aż do osiągnięcia optymalnego działania (co odpowiada osobniczej optymalizacji poziomów ekspozycji osoczowej na lewodopę i karbidopę). Potencjalny wpływ zaburzenia czynności wątroby lub nerek na ekspozycję na lewodopę i karbidopę jest zatem pośrednio uwzględniany podczas ustalania dawki. Należy zachować ostrożność dobierając dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby (patrz punkt 4.4).

### Przerwanie leczenia

Pacjentów należy dokładnie obserwować w przypadku nagłego zmniejszenia dawki lub gdy staje się konieczne przerwanie leczenia produktem Duodopa, zwłaszcza jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwpyschotyczne, patrz punkt 4.4.

W przypadku *podejrzenia* lub *rozpoznania* otępienia z obniżonym progiem dla wystąpienia splątania, pompa pacjenta powinna być obsługiwana wyłącznie przez personel pielęgniarski lub opiekuna.

Kasetkę należy podłączyć do przenośnej pompy bezpośrednio przed użyciem, a całość podłączyć do zgłębnika nosowo-dwunastniczego lub zgłębnika dodwunastniczego lub do jelita czczego do podawania leku, zgodnie z załączonymi instrukcjami.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt Duodopa jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- jaskrą z wąskim kątem przesączania,
- ciężką niewydolnością serca,
- ciężkimi zaburzeniami rytmu serca,
- ostrym udarem,
- przeciwwskazane jest stosowanie z produktem Duodopa nieselektywnych inhibitorów MAO i selektywnych inhibitorów MAO typu A. Należy przerwać podawanie tych inhibitorów co najmniej na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Duodopa. Produkt Duodopa można podawać równocześnie z zalecaną przez wytwórcę dawką inhibitora MAO o wybiórczym działaniu na MAO typu B (np. selegiliny chlorowodorek), patrz punkt 4.5.
- chorobami, w przypadku których podawanie leków adrenomimetycznych jest przeciwwskazane, np. guz chromochłonny, nadczynność tarczycy oraz zespół Cushinga.

Lewodopa może aktywować czerniaka złośliwego i dlatego nie należy stosować produktu Duodopa u pacjentów z podejrzanymi, nierozpoznanymi zmianami skórnymi lub z czerniakiem w wywiadzie.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szereg ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczy lewodopy, a więc również produktu Duodopa.

- Produkt Duodopa nie jest zalecany w leczeniu polekowych reakcji pozapiramidowych.
- Należy zachować ostrożność podając produkt Duodopa pacjentom z ciężką chorobą sercowo-naczyniową lub płuc, astmą oskrzelową, chorobą nerek, wątroby lub endokrynną, lub z chorobą wrzodową albo drgawkami w wywiadzie.
- U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, u których utrzymują się zaburzenia rytmu serca, pochodzące z węzła przedsionkowo-komorowego lub komorowe, podczas początkowego dostosowania dawki należy szczególnie dokładnie monitorować czynność serca.
- Wszystkich pacjentów leczonych produktem Duodopa należy dokładnie monitorować pod kątem rozwoju zaburzeń psychicznych, depresji z tendencjami samobójczymi i innych poważnych zaburzeń psychicznych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z psychozami występującymi w przeszłości lub obecnie.
- Należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu leków przeciwpsychotycznych o właściwościach blokowania receptorów dopaminowych, szczególnie antagonistów receptora D<sub>2</sub>, a pacjenci powinni być dokładnie obserwowani pod kątem utraty skuteczności działania przeciwparkinsonowskiego lub nasilenia objawów parkinsonizmu, patrz punkt 4.5.
- Pacjentów z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem przesączania można leczyć produktem Duodopa z zachowaniem ostrożności, pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane, a pacjent jest dokładnie monitorowany w kierunku zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego.
- Produkt Duodopa może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne. Dlatego należy zachować ostrożność jeśli produkt Duodopa jest podawany pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze mogące powodować niedociśnienie ortostatyczne, patrz punkt 4.5.
- U pacjentów z chorobą Parkinsona stosowanie lewodopy wiązano z sennością i epizodami nagłego zasypiania. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, patrz punkt 4.7.
- Po nagłym odstawieniu leków przeciwparkinsonowskich obserwowano objawy przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny (*ang.* Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS), w tym sztywność mięśni, podwyższoną temperaturę ciała oraz zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, splątanie, śpiączka), a także zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej w surowicy. U pacjentów z chorobą Parkinsona rzadko obserwowano rabdomiolizę, wtórną do złośliwego zespołu neuroleptycznego lub ciężkich dyskinez. Dlatego po nagłym zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania lewodopy z karbidopą należy dokładnie obserwować pacjentów, a szczególnie pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne. Nie zgłaszano występowania NMS ani rabdomiolizy w związku z podawaniem produktu Duodopa.
- Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem Duodopa mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, a w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido i hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się. W takich przypadkach zaleca się przeanalizowanie stosowanego leczenia.
- Badania epidemiologiczne wykazały, że u pacjentów z chorobą Parkinsona, w porównaniu do populacji ogólnej, występuje zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka. Nie wyjaśniono, czy zaobserwowane zwiększone ryzyko było spowodowane chorobą Parkinsona czy innymi czynnikami, takimi jak leki stosowane w chorobie Parkinsona. Dlatego podczas stosowania produktu Duodopa, w każdym ze wskazań, zaleca się pacjentom i personelowi medycznemu regularną kontrolę w celu wykluczenia czerniaka. Najbardziej właściwe jest prowadzenie przez specjalistów (np. dermatologów) okresowych badań skóry.
- Jeśli konieczne jest zastosowanie znieczulenia ogólnego, leczenie produktem Duodopa można kontynuować tak długo, dopóki pacjentowi wolno przyjmować doustnie płyny i leki. Jeśli terapię trzeba czasowo przerwać, podawanie produktu Duodopa w tej samej dawce co poprzednio można wznowić, gdy tylko dozwolone będzie doustne przyjmowanie płynów.

- W celu uniknięcia dyskiinez wywołanych przez lewodopę może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Duodopa.
- Podczas długookresowej terapii produktem Duodopa zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu sercowo-naczyniowego oraz nerek.
- Produkt Duodopa zawiera hydrazynę, produkt rozpadu karbidopy, która może być genotoksyczna i potencjalnie kancerogenna. Zalecana średnia dawka dobową produktu Duodopa wynosi 100 ml i zawiera 2 g lewodopy oraz 0,5 g karbidopy. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 200 ml. Ekspozycja na hydrazynę wynosi średnio do 4 mg/dobę, a maksymalnie 8 mg/dobę. Znaczenie kliniczne takiej ekspozycji na hydrazynę nie jest znane.
- Przeprowadzone w przeszłości zabiegi chirurgiczne w górnej części jamy brzusznej mogą powodować trudności w wytworzeniu gastrostomii lub jejunostomii.
- Do powikłań odnotowanych podczas badań klinicznych i obserwowanych w trakcie badań postmarketingowych zalicza się ropień, bezoar, czasowe zatrzymanie perystaltyki jelit, nadżerkę lub wrzód w miejscu założenia zgłębnika, krwotok jelitowy, niedokrwienie jelita, niedrożność mechaniczną jelit, perforację jelita, wgłobienie jelita, zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc (włączając zachłystowe zapalenie płuc), odmę otrzewnową, zakażenia ran pooperacyjnych oraz posocznice. W badaniach postmarketingowych opisywano również wgłobienie jelita. Bezoary to zbite skupiska niestrawnego materiału (np. nieulegających trawieniu włókien warzywnych lub owocowych) zatrzymane w przewodzie pokarmowym. Większość bezoarów zalega w żołądku, ale bezoary mogą się też znajdować w innych odcinkach przewodu pokarmowego. Bezoar wokół zakończenia zgłębnika wprowadzonego do jelita czczego może stanowić punkt początkowy niedrożności jelita lub powstania wgłobienia. Objawem wymienionych powyżej powikłań mogą być bóle brzucha. Niektóre zdarzenia mogą mieć poważne konsekwencje, takie jak zabieg chirurgiczny i (lub) zgon. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi prowadzącemu wystąpienie któregośkolwiek objawu związanego z powyższymi zdarzeniami.
- Obniżona zdolność do obsługiwanego wyrobu medycznego (pompa, podłączenia zgłębnika) może prowadzić do powikłań. W przypadku takich pacjentów, choremu powinien pomagać opiekun (np. pielęgniarka, asystent pielęgniarki lub bliski krewny).
- Nagłe lub stopniowe nasilanie się spowolnienia ruchowego może wskazywać na niedrożność wyrobów medycznych i wymaga sprawdzenia w celu ustalenia przyczyny.
- Zespół dysregulacji dopaminowej (*ang.* Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS) jest uzależnieniem prowadzącym do nadmiernego stosowania produktu, obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Przed rozpoczęciem leczenia należy ostrzec pacjenta i jego opiekunów o ryzyku DDS (patrz także punkt 4.8).
- U pacjentów leczonych żelą dojelitowym zawierającym lewodopę z karbidopą notowano polineuropatię. Przed rozpoczęciem leczenia należy określić, czy u pacjenta w przeszłości występowały objawy polineuropatii oraz znane czynniki ryzyka, a następnie regularnie obserwować.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem Duodopa. Wymienione poniżej interakcje odnotowano podczas stosowania odtwórczego produktu zawierającego lewodopę z karbidopą.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Duodopa z następującymi produktami leczniczymi.

##### Leki przeciwnadciśnieniowe

Objawowe niedociśnienie ortostatyczne występowało, gdy lewodopa oraz inhibitor dekarboksylazy zostały dodatkowo zastosowane w leczeniu pacjentów otrzymujących już leki przeciwnadciśnieniowe. Konieczne może być dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.

#### Leki przeciwdepresyjne

Rzadko informowano o działaniach niepożądanych, w tym nadciśnieniu tętniczym i dyskinezach spowodowanych jednoczesnym podawaniem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i produktów zawierających karbidopę z lewodopą.

#### Leki przeciwwcholinergiczne

Leki przeciwwcholinergiczne mogą działać synergistycznie z lewodopą, zmniejszając drżenie. Ich jednoczesne stosowanie może jednak nasilać nieprawidłowe ruchy mimowolne. Leki przeciwwcholinergiczne mogą osłabiać działanie lewodopy przez spowalnianie jej wchłaniania. Konieczne może być dostosowanie dawki produktu Duodopa.

#### Inhibitory COMT (tolkapon, entakapon)

Jednoczesne stosowanie inhibitorów COMT (katecholo-O-metylotransferazy) oraz produktu Duodopa może zwiększać biodostępność lewodopy. Konieczne może być dostosowanie dawki produktu Duodopa.

#### Inne produkty lecznicze

Antagoniści receptorów dopaminy (niektóre leki przeciwpsychotyczne, np. pochodne fenotiazyny, butyrofenonu, rysperydon oraz leki przeciwwymiotne, np. metoklopramid), pochodne benzodiazepiny, izoniazyd, fenytoina i papaweryna mogą osłabiać działanie terapeutyczne lewodopy. Pacjenci przyjmujący powyższe produkty lecznicze jednocześnie z produktem Duodopa powinni być dokładnie obserwowani w kierunku utraty odpowiedzi terapeutycznej.

Produkt Duodopa można przyjmować jednocześnie z zalecanymi dawkami selektywnych inhibitorów MAO typu B (np. selegiliny chlorowodorek). Może być konieczne zmniejszenie dawki lewodopy, jeśli dodany jest selektywny inhibitor MAO typu B.

Jednoczesne stosowanie selegiliny oraz lewodopy z karbidopą było związane z występowaniem ciężkiego niedociśnienia ortostatycznego.

Amantadyna działa synergistycznie z lewodopą i może nasilać działania niepożądane związane z przyjmowaniem lewodopy. Może być konieczne dostosowanie dawki produktu Duodopa.

Sympatykomimetyki mogą nasilać działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego związane z przyjmowaniem lewodopy.

Lewodopa tworzy chelat z żelazem w przewodzie pokarmowym, co prowadzi do zmniejszenia wchłaniania lewodopy.

Ponieważ lewodopa konkuruje z niektórymi aminokwasami, wchłanianie lewodopy może być zaburzone u pacjentów stosujących dietę bogatobiałkową.

Nie badano wpływu przyjmowania środków zobojętniających sok żołądkowy i produktu Duodopa na biodostępność lewodopy.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania lewodopy z karbidopą u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt Duodopa nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji, chyba że korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu.

### Karmienie piersią

Lewodopa, a być może także metabolity lewodopy przenikają do mleka kobiecego. Istnieją dowody, że w czasie leczenia lewodopą laktacja ulega hamowaniu.

Nie wiadomo czy karbidopa lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie karbidopy do mleka.

Brak wystarczających danych dotyczących działania lewodopy z karbidopą lub ich metabolitów u noworodków i niemowląt. Podczas leczenia produktem Duodopa należy przerwać karmienie piersią.

### Płodność

W badaniach przedklinicznych nie wykazano oddziaływania na płodność ani wyłącznie dla karbidopy, ani wyłącznie dla lewodopy. Nie badano wpływu połączenia lewodopy z karbidopą na płodność u zwierząt.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Duodopa może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lewodopa i karbidopa mogą powodować zawroty głowy i niedociśnienie ortostatyczne. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Pacjentów leczonych produktem Duodopa, u których występuje senność i (lub) epizody nagłego zasypiania, należy poinformować o konieczności unikania prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności, podczas których osłabienie czujności mogłoby stanowić zagrożenie dla nich samych lub dla innych osób, z ryzykiem poważnych obrażeń ciała lub śmierci (np. podczas obsługiwanie maszyn), dopóki takie nawracające epizody i senność nie ustąpią, patrz także punkt 4.4.

## **4.8 Działania niepożądane**

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku, które występują często w związku z użyciem produktu Duodopa zalicza się nudności i dyskiinezy.

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wyrobu medycznego i z zabiegiem jego wprowadzania, które występują często w związku z użyciem produktu Duodopa zalicza się bóle brzucha, powikłania po założeniu zgłębnika, nadmierne ziarninowanie, rumień w miejscu nacięcia, zakażenie rany pooperacyjnej, obecność wydzieliny po zabiegu, ból podczas zabiegu oraz odczyn w miejscu zabiegu.

Większość z tych działań niepożądanych odnotowano we wczesnym okresie badań klinicznych. W następstwie zabiegu wytworzenia przezskórnej endoskopowej gastrostomii wystąpiły one w ciągu pierwszych 28 dni.

### **Działania niepożądane odnotowane w związku ze stosowaniem produktu Duodopa**

Bezpieczeństwo produktu Duodopa porównywano ze standardową doustną postacią lewodopy z karbidopą (100 mg + 25 mg) u łącznie 71 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy uczestniczyli w trwającym 12 tygodni randomizowanym badaniu klinicznym, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby i podwójnego maskowania, z aktywną grupą kontrolną. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskano w trwającym 12 miesięcy badaniu otwartym, u 354 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona oraz w otwartych badaniach kontynuacyjnych.

Analizą objęto pacjentów, którzy otrzymywali produkt Duodopa we wszystkich badaniach, bez względu na rodzaj badania (metoda podwójnie ślepej próby lub badanie otwarte), co pozwoliło na sumaryczne przedstawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku. Inną analizą objęto pacjentów, którzy otrzymywali produkt Duodopa lub placebo w postaci żelu przez zgłębnik PEG-J co pozwoliło na sumaryczne przedstawienie działań niepożądanych związanych z zabiegiem

i wyrobem medycznym we wszystkich badaniach, bez względu na rodzaj badania (metoda podwójnie ślepej próby lub badanie otwarte).

Działania niepożądane związane z lekiem, zabiegiem lub wyrobem medycznym przedstawione zgodnie z częstością występowania działań niepożądanych podczas leczenia bez uwzględnienia przypisywanej im przyczynowości oraz działania niepożądane stwierdzone po dopuszczeniu produktu Duodopa do obrotu przedstawiono w Tabeli 1.

**Tabela 1. Dane dotyczące działań niepożądanych pochodzą z badań klinicznych i z doświadczeń postmarketingowych.**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                    | Bardzo często <sup>a</sup> (≥1/10) | Często <sup>a</sup> (≥1/100 do <1/10)                                                                                                                                                                                                           | Niezbyt często <sup>b</sup> (≥1/1 000 do <1/100)                                                                                                 | Rzadko <sup>b</sup> (≥1/10 000 do <1/1 000) | Częstość nieznana (po wprowadzeniu leku do obrotu) |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku</b> |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                  |                                             |                                                    |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                        | Zakażenia układu moczowego         |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                  |                                             |                                                    |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                        |                                    | Niedokrwistość                                                                                                                                                                                                                                  | Leukopenia, trombocytopenia                                                                                                                      |                                             |                                                    |
| Zaburzenia układu immunologicznego                        |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                  |                                             | Reakcja anafilaktyczna                             |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                       | Zmniejszenie masy ciała            | Zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia aminokwasów (zwiększenie stężenia kwasu metylomalonowego), zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi, zmniejszenie łaknienia, niedobór witaminy B <sub>6</sub> , niedobór witaminy B <sub>12</sub> |                                                                                                                                                  |                                             |                                                    |
| Zaburzenia psychiczne                                     | Niepokój, depresja, bezsenność     | Nienormalne sny, pobudzenie, stan splątania, omamy, impulsywne zachowanie <sup>c</sup> , zaburzenie psychotyczne, napady snu, zaburzenie snu                                                                                                    | Samobójstwo dokonane, ośpienie, dezorientacja, nastrój euforyczny, strach, zwiększone libido (patrz punkt 4.4), koszmary senne, próba samobójcza | Nieprawidłowe myślenie                      | Zespół dysregulacji dopaminowej <sup>d</sup>       |
| Zaburzenia układu nerwowego                               | Dyskinezy, choroba Parkinsona      | Zawroty głowy, dystonia, bóle głowy, hipostezja, zjawisko ON-OFF, parestezje,                                                                                                                                                                   | Ataksja, drgawki, zaburzenia chodu                                                                                                               |                                             |                                                    |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                         | Bardzo często <sup>a</sup> (≥1/10) | Często <sup>a</sup> (≥1/100 do <1/10)                                                                                                                    | Niezbyt często <sup>b</sup> (≥1/1 000 do <1/100)                                                                                          | Rzadko <sup>b</sup> (≥1/10 000 do <1/1 000)              | Częstość nieznana (po wprowadzeniu leku do obrotu) |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                                |                                    | polineuropatia, senność, omdlenie, drżenie                                                                                                               |                                                                                                                                           |                                                          |                                                    |
| Zaburzenia oka                                                 |                                    |                                                                                                                                                          | Jaskra z zamkniętym kątem przesączania, Kurcz powiek, podwójne widzenie, niedokrwienność neuropatia nerwu wzrokowego, niewyraźne widzenie |                                                          |                                                    |
| Zaburzenia serca                                               |                                    | Nieregularna częstość pracy serca                                                                                                                        | Kołatanie serca                                                                                                                           |                                                          |                                                    |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Niedociśnienie ortostatyczne       | Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze                                                                                                           | Zapalenie żył                                                                                                                             |                                                          |                                                    |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                                    | Duszność, ból części ustnej gardła                                                                                                                       | Bóle w klatce piersiowej, dysfonia                                                                                                        | Nieprawidłowe oddychanie                                 |                                                    |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Nudności, zaparcia                 | Powiększenie obwodu brzucha, biegunka, suchość w jamie ustnej, zaburzenie smaku, niestrawność, utrudnione połykanie, wzdęcie z oddawaniem gazów, wymioty | Nadmierne wydzielanie śliny                                                                                                               | Bruksizm, przebarwienie śliny, bolesność języka, czkawka |                                                    |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           |                                    | Kontaktowe zapalenie skóry, nadmierna potliwość, obrzęk obwodowy, świąd, wysypka                                                                         | Łysienie, rumień, pokrzywka                                                                                                               | Przebarwienie potu, czerniak złośliwy (patrz punkt 4.4)  |                                                    |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              |                                    | Skurcze mięśni, ból szyi                                                                                                                                 |                                                                                                                                           |                                                          |                                                    |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              |                                    | Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu                                                                                                                    | Niewłaściwe zabarwienie moczu                                                                                                             | Priapizm                                                 |                                                    |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                                    | Bardzo często <sup>a</sup> (≥1/10)          | Często <sup>a</sup> (≥1/100 do <1/10)                                                                            | Niezbyt często <sup>b</sup> (≥1/1 000 do <1/100)                                                                                                                                                                                                        | Rzadko <sup>b</sup> (≥1/10 000 do <1/1 000) | Częstość nieznana (po wprowadzeniu leku do obrotu)                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                               |                                             | Zmęczenie, ból, astenia                                                                                          | Złe samopoczucie                                                                                                                                                                                                                                        |                                             |                                                                                                                  |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                                 | Upadki                                      |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                             |                                                                                                                  |
| <b>Działania niepożądane związane z wyrobami medycznymi i z zabiegami</b> |                                             |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                             |                                                                                                                  |
| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                                    | Bardzo często <sup>a</sup> (≥1/10)          | Często <sup>a</sup> (≥1/100 do <1/10)                                                                            | Niezbyt często <sup>b</sup> (≥1/1 000 do <1/100)                                                                                                                                                                                                        | Rzadko <sup>b</sup> (≥1/10 000 do <1/1 000) | Częstość nieznana (po wprowadzeniu leku do obrotu)                                                               |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                        | Zakażenie rany pooperacyjnej                | Zapalenie tkanki łącznej w miejscu nacięcia, zakażenie po zabiegu                                                | Ropień pooperacyjny                                                                                                                                                                                                                                     |                                             | Posocznica                                                                                                       |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                                | Bóle brzucha                                | Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, bóle w górnej części jamy brzusznej, zapalenie otrzewnej, odma otrzewnowa | Bezoar (patrz punkt 4.4), niedokrwienne zapalenie okrężnicy, niedokrwienie przewodu pokarmowego, niedrożność przewodu pokarmowego, wgłobienie jelita, zapalenie trzustki, krwotok z jelita cienkiego, wrzód jelita cienkiego, perforacja jelita grubego |                                             | Perforacja żołądka, perforacja przewodu pokarmowego, niedokrwienie jelita cienkiego, perforacja jelita cienkiego |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia            |                                             | Zapalenie płuc / Zachłystowe zapalenie płuc                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                             |                                                                                                                  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                                      | Nadmierne ziarninowanie                     |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                             |                                                                                                                  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                               | Powikłania założenia zgłębnika <sup>e</sup> | Przemieszczenie zgłębnika, zamknięcie światła zgłębnika                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                             |                                                                                                                  |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA    | Bardzo często <sup>a</sup> (≥1/10)                                                                   | Często <sup>a</sup> (≥1/100 do <1/10)                                                                                                                                                                    | Niezbyt często <sup>b</sup> (≥1/1 000 do <1/100) | Rzadko <sup>b</sup> (≥1/10 000 do <1/1 000) | Częstość nieznana (po wprowadzeniu leku do obrotu) |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Rumień w miejscu nacięcia, wydzielina po zabiegu, ból związany z zabiegiem, odczyn w miejscu zabiegu | Powikłania związane ze stomią żołądkowo-jelitową, ból w miejscu nacięcia, pooperacyjne czasowe zatrzymanie perystaltyki jelit, powikłania po zabiegu, uczucie dyskomfortu po zabiegu, krwotok po zabiegu |                                                  |                                             |                                                    |

<sup>a</sup> Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych. Podane częstości odzwierciedlają częstości występowania działań niepożądanych i nie uwzględniają przyczynowości podanej przez badacza.

<sup>b</sup> Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Duodopa, dla których nie było możliwe oszacowanie częstości występowania. Częstość ustalono na podstawie historycznych danych dla doustnej postaci lewodopy z karbidopą.

<sup>c</sup> Zaburzenia kontroli impulsów. U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem Duodopa, może wystąpić uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się (patrz punkt 4.4).

<sup>d</sup> Zespół dysregulacji dopaminowej (*ang.* dopamine dysregulation syndrome, DDS) jest uzależnieniem obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Pacjenci, u których występuje powyższe zaburzenie wykazują zaburzenie kompulsywne związane z przyjmowaniem większych dawek leku niż zalecane do opanowania objawów motorycznych, co może w niektórych przypadkach powodować ciężkie dyskinezy (patrz także punkt 4.4).

<sup>e</sup> Powikłanie związane z założeniem wyrobu medycznego to często notowana reakcja niepożądana zarówno na zgłębnik nosowo-jelitowy, jak i na zgłębnik PEG-J. Ta reakcja niepożądana występowała wraz z jedną lub więcej następującymi reakcjami niepożądanymi na zgłębnik NJ: ból w części ustnej gardła, zwiększenie obwodu brzucha, bóle brzucha, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból, podrażnienie gardła, uszkodzenie przewodu pokarmowego, krwotok z przełyku, niepokój, trudności w połykaniu i wymioty. W przypadku stosowania zgłębnika PEG-J taka reakcja niepożądana była odnotowana wraz z jedną lub więcej następującymi reakcjami niepożądanymi: bóle brzucha, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zwiększenie obwodu brzucha, wzdęcie z oddawaniem gazów lub odma otrzewnowa. Do innych reakcji niepożądanych o nieciężkim przebiegu, które notowano wraz z powikłaniem związanym z założeniem wyrobu medycznego zaliczano uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w górnej części brzucha, wrzód dwunastnicy, krwotok z wrzodu dwunastnicy, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej dwunastnicy, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, odma otrzewnowa, wrzód jelita cienkiego.

Wsteczne przemieszczenie się zgłębnika dojelitowego do żołądka lub niedrożność wyrobu medycznego prowadzi do ponownego wystąpienia fluktuacji ruchowych.

Następujące dodatkowe działania niepożądane (wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA) obserwowano w związku ze stosowaniem doustnych postaci lewodopy z karbidopą i mogą one wystąpić w związku ze stosowaniem produktu Duodopa.

**Tabela 2. Działania niepożądane obserwowane w związku ze stosowaniem doustnych postaci lewodopy z karbidopą.**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Rzadko<br>( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )                                                         | Bardzo rzadko<br>( $< 1/10\ 000$ ) |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego     | Niedokrwistość hemolityczna                                                                            | Agranulocytoza                     |
| Zaburzenia układu nerwowego            | Szczękościsk,<br>złośliwy zespół neuroleptyczny<br>(patrz punkt 4.4)                                   |                                    |
| Zaburzenia oka                         | Zespół Hornera,<br>zwężenie źrenic,<br>napady przymusowego patrzenia<br>w górę z rotacją gałek ocznych |                                    |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej   | Obrzęk naczynioruchowy,<br>plamica Schönleina-Henocha                                                  |                                    |

*Badania laboratoryjne.* Zgłaszano następujące nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych podczas leczenia lewodopą z karbidopą, które należy brać pod uwagę podczas leczenia pacjentów produktem Duodopa: podwyższone stężenie azotu mocznikowego we krwi, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, LDH, zwiększone stężenie bilirubiny, glukozy we krwi, kreatyniny, kwasu moczowego, dodatni odczyn Coombsa oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. Notowano obecność leukocytów, bakterii oraz krwi w moczu. Lewodopa z karbidopą, a zatem również produkt Duodopa, mogą powodować fałszywie dodatni wynik, gdy stosowany jest test paskowy do wykrywania ciał ketonowych w moczu; reakcja ta nie ulega zmianie pod wpływem gotowania próbki moczu. Zastosowanie testu na obecność glukozy w moczu z oksydazą glukozową może dać fałszywie ujemne wyniki.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Najbardziej znaczącym objawem klinicznym przedawkowania lewodopy z karbidopą jest dystonia i dyskineza. Kurcz powiek może być wczesnym objawem przedmiotowym przedawkowania.

Postępowanie w przypadku ostrego przedawkowania podczas leczenia produktem Duodopa jest ogólnie takie samo jak w przypadku ostrego przedawkowania lewodopy. Pirydoksyna nie jest jednak skuteczna w odwracaniu działania produktu Duodopa. Należy zastosować monitorowanie EKG i dokładnie obserwować pacjenta w kierunku wystąpienia zaburzeń rytmu serca, a w razie konieczności zastosować odpowiednią terapię przeciwarrytmiczną. Należy uwzględnić możliwość przyjęcia przez pacjenta innych leków oprócz produktu Duodopa. Brak jest doświadczeń ze stosowaniem dializy, zatem przydatność dializy w leczeniu przedawkowania nie jest znana.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona; lewodopa i inhibitor dekarboksylazy, kod ATC: N04BA02.

#### Mechanizm działania

Produkt Duodopa jest lekiem złożonym, będącym połączeniem lewodopy z karbidopą (w stosunku 4:1) w postaci żelu, przeznaczonego do ciągłego wlewu dojelitowego w zaawansowanej chorobie Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi oraz hiperkinezami i (lub) dyskinezami. Lewodopa jest metabolicznym prekursorem dopaminy, który po zachodzącej w mózgu dekarboksylacji do dopaminy, łagodzi objawy choroby Parkinsona. Karbidopa, która nie przenika przez barierę krew-mózg, hamuje pozamózgową dekarboksylację lewodopy, co oznacza, że większa ilość lewodopy może być transportowana do mózgu i ulegać przekształceniu w dopaminę. Bez jednoczesnego podania karbidopy konieczne byłoby podanie dużo większych dawek lewodopy w celu osiągnięcia pożądanego działania. Dojelitowy wlew indywidualnie dostosowanych dawek produktu Duodopa, utrzymuje stężenie lewodopy w osoczu na stałym poziomie, w granicach indywidualnego okna terapeutycznego.

#### Działanie farmakodynamiczne

Dojelitowe podawanie produktu Duodopa zmniejsza fluktuacje ruchowe i skracza czas trwania fazy OFF u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy przez wiele lat otrzymywali lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy w postaci tabletek. Fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy i (lub) dyskinezy ulegają redukcji w wyniku mniejszej zmienności stężeń w osoczu niż w przypadku stosowania karbidopy z lewodopą w postaci doustnej, co pozwala na leczenie w wąskim oknie terapeutycznym. Efekt terapeutyczny na fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy i (lub) dyskinezy jest często osiągany podczas pierwszego dnia leczenia.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu Duodopa potwierdzono w dwóch badaniach fazy III o identycznym schemacie. Były to trwające 12 tygodni randomizowane, wieloośrodkowe badania z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby i podwójnego maskowania, z równoległą aktywną grupą kontrolną, oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i tolerowanie produktu Duodopa w porównaniu do lewodopy z karbidopą w postaci tabletek 100 mg + 25 mg. Badania przeprowadzono u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, odpowiadających na lewodopę, u których utrzymywały się fluktuacje ruchowe mimo optymalnego leczenia doustnymi postaciami lewodopy z karbidopą oraz innymi dostępnymi lekami przeciwparkinsonowskimi. Wzięło w nich udział łącznie 71 pacjentów. Wyniki tych dwóch badań połączono i przeprowadzono ich analizę.

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności - zmiany w znormalizowanym czasie trwania fazy OFF (od wartości wyjściowych do punktu końcowego), w oparciu o dane z „Dzienniczka choroby Parkinsona<sup>®</sup>” wykorzystujące ostatnie dostępne informacje (*ang.* last observation carried forward), wykazano metodą najmniejszych kwadratów (*ang.* least square, LS) statystycznie istotną średnią różnicę na korzyść grupy otrzymującej produkt Duodopa (Tabela 3).

Wyniki uzyskane dla pierwszorzędowego punktu końcowego potwierdzono za pomocą analizy stosującej model mieszany pomiarów powtarzanych (*ang.* Mixed Model Repeated Measures, MMRM), użyty do zbadania zmiany od wartości wyjściowych do każdej z kolejnych wizyt po włączeniu do badania. W 4. tygodniu analiza czasu trwania fazy OFF wykazała statystycznie istotnie większą poprawę w grupie otrzymującej produkt Duodopa w porównaniu do grupy otrzymującej doustnie lewodopę z karbidopą. Wykazano, że poprawa ta była istotna statystycznie także w 8., 10. i 12. tygodniu.

Powyższa zmiana w czasie trwania fazy OFF wiązała się z wyznaczoną metodą LS istotną statystycznie średnią różnicą w porównaniu do wartości wyjściowych w zakresie znormalizowanego średniego dobowego czasu trwania fazy ON bez dolegliwych dyskinez pomiędzy grupą otrzymującą produkt Duodopa, a aktywną grupą kontrolną. Dane uzyskano z „Dzienników choroby Parkinsona<sup>®</sup>”. Wyjściowe dane zebrano trzy dni przed randomizacją i po 28 dniach standaryzacji terapii doustnej.

**Tabela 3. Zmiana w czasie trwania fazy OFF i w czasie trwania fazy ON bez dolegliwych dyskinez od wartości wyjściowych do punktu końcowego.**

| Leczona grupa                                        | N  | Średnia wartość wyjściowa (SD) (godziny) | Punkt końcowy (SD) (godziny) | Średnia (SE) zmiana wyznaczona metodą LS (godziny) | Średnia (SE) różnica wyznaczona metodą LS (godziny) | Wartość P |
|------------------------------------------------------|----|------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------|
| <b>Kryterium pierwszorzędowe</b>                     |    |                                          |                              |                                                    |                                                     |           |
| <b>Czas trwania fazy OFF</b>                         |    |                                          |                              |                                                    |                                                     |           |
| Aktywna kontrola <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>Kryterium drugorzędowe</b>                        |    |                                          |                              |                                                    |                                                     |           |
| <b>Czas trwania fazy ON bez dolegliwych dyskinez</b> |    |                                          |                              |                                                    |                                                     |           |
| Aktywna kontrola                                     | 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 = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy

<sup>a</sup>Aktywna kontrola, lewodopa z karbidopą w postaci tabletek doustnych 100 mg + 25 mg

Analizy innych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności, wykorzystujące hierarchiczną organizację procedury testowania, wykazały statystycznie istotne wyniki dla produktu Duodopa w porównaniu do lewodopy z karbidopą w postaci doustnej w następujących ocenach: „Sumaryczny wskaźnik kwestionariusza choroby Parkinsona” (*ang.* Parkinson’s Disease Questionnaire (PDQ-39) Summary Index – *ocena jakości życia w chorobie Parkinsona*), „Ogólna ocena stanu klinicznego” (*ang.* Clinical Global Impression, CGI-I) oraz „Ujednolicona skala choroby Parkinsona” (*ang.* Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, UPDRS), część II (*ang.* Activities of Daily Living, ADL - *czynności życia codziennego*). Sumaryczny wskaźnik PDQ-39 w 12. tygodniu zmniejszył się o 10,9 punktów w stosunku do wartości wyjściowej. Inne drugorzędowe punkty końcowe, ocena w skali UPDRS, część III, sumaryczny wskaźnik EQ-5D (kwestionariusz oceny jakości życia) i całkowita ocena ZBI (obciążenie opiekuna na podstawie wywiadu wg Zarita), nie spełniały kryterium istotności statystycznej na podstawie hierarchicznej organizacji procedury testowania.

Wieloośrodkowe badanie fazy III, otwarte, z pojedynczym ramieniem, przeprowadzono u 354 pacjentów w celu oceny długookresowego bezpieczeństwa i tolerowania produktu Duodopa przez 12 miesięcy. Populację docelową stanowili pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona i fluktuacjami ruchowymi pomimo optymalnej terapii dostępnymi lekami przeciw chorobie Parkinsona. Średni dobowy znormalizowany czas trwania fazy OFF uległ zmianie o -4,44 godziny od wartości wyjściowej do punktu końcowego (wyjściowo 6,77 godzin i 2,32 godziny w punkcie końcowym) z odpowiadającym mu wydłużeniem o 4,8 godziny czasu trwania fazy ON: bez dyskinez.

Przeprowadzono trwające 12 tygodni, randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy III z zastosowaniem metody otwartej próby obejmujące 61 pacjentów, mające na celu ocenę wpływu produktu Duodopa na dyskinezy w porównaniu z optymalną terapią (*ang.* optimized medical treatment, OMT). Populacja docelowa obejmowała reagujących na lewodopę pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona i fluktuacjami ruchowymi niewystarczająco kontrolowanymi OMT, z wyjściową łączną oceną w ujednoliconej skali oceny dyskinez UDysRS (*ang.* Unified Dyskinesia Rating Scale) wynoszącą  $\geq 30$ . Dla zmiany łącznej oceny w skali UDysRS od wartości

wyjściowej do 12. tygodnia (pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności) wykazano statystycznie istotną średnią różnicę za pomocą metody najmniejszych kwadratów (LS) (-15,05;  $p < 0,0001$ ) na korzyść grupy leczonej produktem Duodopa w porównaniu z grupą OMT. Analiza drugorzędowych kryteriów oceny skuteczności z zastosowaniem stałej sekwencji testowania wykazała istotne statystycznie wyniki na korzyść produktu Duodopa w porównaniu z OMT w zakresie minimalizacji czasu ON bez dolegliwych dyskinez, ocenianego wg dzienniczka choroby Parkinsona, sumarycznego wskaźnika wg kwestionariusza choroby Parkinsona (*ang.* Parkinson's Disease Questionnaire-8, PDQ 8), oceny w skali ogólnego wrażenia zmiany stanu klinicznego (CGI C), oceny w części II skali UPDRS oraz czasu trwania stanów „OFF” ocenianego wg dzienniczka choroby Parkinsona. Różnica w zakresie oceny w części III UPDRS nie osiągnęła istotności statystycznej.

### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa produktu Duodopa u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się jego stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

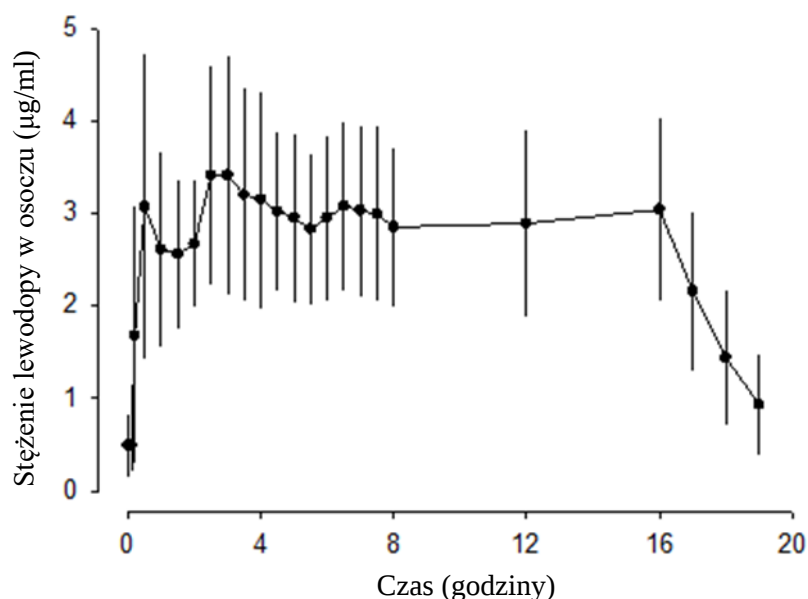
## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Produkt Duodopa jest podawany przez zgłębnik wprowadzony bezpośrednio do dwunastnicy lub jelita czczego. Lewodopa jest szybko i skutecznie wchłaniana z jelita przez wysokowydajny system transportowania aminokwasów. Informowano, że bezwzględna biodostępność lewodopy z tabletek doustnych o natychmiastowym uwalnianiu zawierających lewodopę z karbidopą wynosi 84-99%. Analiza porównawcza (*ang.* cross-study) populacyjnych badań farmakokinetycznych wskazuje, że biodostępność lewodopy z produktu Duodopa jest porównywalna do biodostępności z tabletek doustnych zawierających lewodopę z karbidopą (100 mg + 25 mg).

W badaniu fazy I, przy podawaniu produktu Duodopa do jelita czczego szybko osiągnano stężenia terapeutyczne lewodopy w osoczu i stałe stężenia lewodopy utrzymywały się przez cały okres wlewu. Po zakończeniu wlewu, stężenia lewodopy szybko się zmniejszały (Rycina 1). Wewnątrzosobnicza zmienność stężeń lewodopy w osoczu począwszy od 2. godziny do 16. godziny po rozpoczęciu wlewu była niska (13%).

**Rycina 1. Stężenia w osoczu (średnia  $\pm$  odchylenie standardowe) vs profil czasowy lewodopy przy podawaniu wlewu produktu Duodopa przez 16 godzin.**



W badaniu fazy III produktu Duodopa, z wykorzystaniem metody podwójnie ślepej próby i z aktywną grupą kontrolną, wewnątrzsobnicza zmienność stężeń lewodopy w osoczu była o wiele niższa u pacjentów leczonych produktem Duodopa (21%) niż u pacjentów doustnie leczonych lewodopą z karbidopą w postaci tabletek 100 + 25 mg (67%) (zaślepienie uzyskano przez zamknięcie tabletki w kapsułce).

#### Dystrybucja

Lewodopa jest podawana równocześnie z karbidopą, inhibitorem dekarboksylazy zwiększającym biodostępność i zmniejszającym klirens lewodopy. Klirens i objętość dystrybucji lewodopy podawanej łącznie z inhibitorem dekarboksylazy wynoszą odpowiednio 0,3 l/godzinę/kg masy ciała oraz 0,9-1,6 l/kg. Stosunek podziału dystrybucji lewodopy między erytrocytami, a osoczem wynosi około 1. Stopień wiązania lewodopy z białkami w osoczu jest niewielki (około 10% do 30%). Lewodopa jest transportowana do mózgu przy użyciu mechanizmu transportu wielkocząsteczkowych aminokwasów obojętnych.

Karbidopa wiąże się z białkami osocza w około 36%. Karbidopa nie przechodzi przez barierę krew-mózg.

#### Metabolizm i eliminacja

Jeśli lewodopa podawana jest z karbidopą, okres półtrwania lewodopy w fazie eliminacji wynosi około 1,5 godziny. Lewodopa jest całkowicie metabolizowana, a metabolity są wydalane głównie w moczu. Znane są cztery szlaki metaboliczne lewodopy. Główną drogą eliminacji jest metabolizm z udziałem enzymów – dekarboksylazy aromatycznej aminokwasów (AAAD) i katecholo-O-metylotransferazy (COMT). Inne szlaki metaboliczne to transaminacja i oksydacja. Dekarboksylacja lewodopy do dopaminy przez AAAD jest głównym szlakiem enzymatycznym, gdy nie podaje się w skojarzeniu inhibitora enzymu. Gdy lewodopę podaje się w skojarzeniu z karbidopą, dekarboksylaza jest hamowana, a najważniejszym szlakiem metabolicznym staje się O-metylacja przez katecholo-O-metylotransferazę (COMT). W wyniku O-metylacji lewodopy przez COMT tworzy się 3-O-metylodopa.

Karbidopa jest metabolizowana do dwóch głównych metabolitów (kwasu  $\alpha$ -metylo-3-metoksy-4-hydroksyfenylopropionowego i kwasu  $\alpha$ -metylo-3,4-dihydroksyfenylopropionowego). Te dwa metabolity są wydalane głównie w moczu w postaci niezmienionej lub jako koniugaty glukuronidowe. Karbidopa w postaci niezmienionej stanowi 30% całkowitej ilości wydalonej z moczem. Okres półtrwania karbidopy w fazie eliminacji wynosi około 2 godziny.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Mniejsze wahania w stężeniu lewodopy w osoczu wpływają na zmniejszenie wahań reakcji na leczenie. W przypadku zaawansowanej choroby Parkinsona niezbędne dawki lewodopy znacznie się różnią i ważne jest, aby dawka była indywidualnie dostosowywana na podstawie odpowiedzi klinicznej. Podawanie produktu Duodopa nie było związane z rozwojem tolerancji na lek z upływem czasu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksycznego wpływu na rozmnażanie, zarówno lewodopa, jak i połączenie karbidopy z lewodopą, powodowały u królików malformacje trzewi i kośćca.

Hydrazyna jest produktem rozpadu karbidopy. W badaniach na zwierzętach, hydrazyna wykazała znaczną toksyczność układową, zwłaszcza przy ekspozycji wziewnej. Wyniki tych badań wykazały, że hydrazyna jest hepatotoksyczna, ma działanie toksyczne na centralny układ nerwowy (nieopisywane jednak po podaniu doustnym), jest genotoksyczna, jak również kancerogenna (patrz także punkt 4.4).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Karmeloza sodowa  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Przed pierwszym otwarciem: 15 tygodni.

Po pierwszym otwarciu: użyć natychmiast. Po wyjęciu z lodówki, produkt może być stosowany przez okres do 24 godzin. Wyrzucić każdą niewykorzystaną ilość.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).

Kasetkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

100 ml w woreczku z PCV, umieszczonym w kasetce wykonanej z twardego plastiku dla celów ochronnych.

7 kasetek w tekturowym pudełku.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Kasetki przeznaczone są do jednorazowego użytku.

Nie używać ponownie wcześniej otwartej kasetki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Puste lub używane kasetki należy zwrócić do apteki w celu zniszczenia.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AbbVie Sp. z o.o.  
ul. Postępu 21B  
02-676 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

11929

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 listopada 2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 czerwca 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2023