

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 cewnik wprowadzony przez prześkórną endoskopową gastrostomię z umieszczonym w powłokach brzusznych cewnikiem zewnętrznym i wewnętrznym cewnikiem dojelitowym. Jeśli z jakiegoś powodu nie można wytworzyć prześkórnej endoskopowej gastrostomii, można rozważyć wytworzenie gastrojejunostomii pod kontrolą radiologiczną. Wytworzenie dostępu w powłokach brzusznych oraz dostosowanie dawki leku należy przeprowadzić we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem neurologicznym.

Przed umieszczeniem na stałe cewnika dojelitowego (ang. percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal tube – PEG-J) z zastosowaniem prześkórnej endoskopowej gastrostomii należy rozważyć założenie tymczasowego zgłębnika nosowo-dwunastniczego lub nosowo-dojelitowego (do jelita czczego) w celu ustalenia, czy pacjent zadowolająco reaguje na tę metodę leczenia. W przypadku, 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 cewnika PEG-J. Dawka powinna być dostosowana indywidualnie, aby osiągnąć u danego pacjenta optymalną reakcję kliniczną, co oznacza maksymalizację okresu dobrej sprawności ruchowej (określany z języka angielskiego jako okres „włączenia” („ON”) podczas dnia dzięki minimalizacji liczby i czasu trwania epizodów „wyłączenia”, „OFF”) (bradykinezy) oraz minimalizacji czasu trwania stanów „ON” z uciążliwymi dyskinezami. Patrz zalecenia w podpunkcie Dawkowanie (poniżej).

Początkowo produkt Duodopa powinien być podawany w monoterapii. W razie konieczności można podawać równocześnie inne leki stosowane w chorobie Parkinsona. Do podawania produktu Duodopa należy stosować wyłącznie pompę CADD-legacy 1400 (CE 0473). *Instrukcja obsługi przenośnej pompy jest dołączona do urządzenia.*

Leczenie produktem Duodopa przy użyciu cewnika, założonego na stałe, można przerwać w dowolnym momencie, przez usunięcie cewnika 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). Oprócz podawania w dzień, produkt Duodopa można podawać w nocy, 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 stężenia terapeutycznego leku (w ciągu 10 do 30 minut). Dawkę należy obliczyć na podstawie poprzednio przyjmowanej przez pacjenta dawki porannej lewodopy + objętość konieczna do wypełnienia cewnika. 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. Ciągłą 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:

Dzienna dawka lewodopy w produkcie Duodopa: 1640 mg/dobę

Dawka poranna (bolus): 140 mg = 7 ml (wyłączając objętość konieczną do wypełnienia cewnika 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 przekroczy 5 na dobę, należy zwiększyć dawkę podtrzymującą.

Po wstępnym ustaleniu dawki, dawkę poranną, dawkę podtrzymującą oraz dawki dodatkowe należy dokładnie dostosowywać przez kilka tygodni.

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

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie stosuje się 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 przeciwpyszotyczne, 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 cewnika dodwunastniczego lub dojelitowego służącego do podawania leku, zgodnie z podanymi 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 chlorowodrek), 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 odnosi się do lewodopy, a więc również do produktu Duodopa.

- Produkt Duodopa nie jest zalecany w terapii 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 D₂, 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.
- Duodopa może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne. Dlatego należy zachować ostrożność jeśli Duodopa jest podawana pacjentom przyjmującym inne leki mogące powodować niedociśnienie ortostatyczne, patrz punkt 4.5.
- U pacjentów z chorobą Parkinsona stosowanie lewodopy powodowało senność i epizody nagłej senności. 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 rhabdomyolizę, 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 rhabdomyolizy 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, a także kompulsywne lub napadowe objadanie się. W razie wystąpienia takich objawów 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 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 ogólnego znieczulenia, leczenie produktem Duodopa można kontynuować tak długo, dopóki pacjentowi wolno przyjmować płyny i leki doustne. Jeśli

terapię trzeba czasowo przerwać, podawanie produktu Duodopa w tej samej dawce można wznowić, gdy tylko dozwolone będzie doustne przyjmowanie płynów.

- W celu uniknięcia dyskinez 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.
- 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 zgłaszanych po wprowadzeniu na rynek zalicza się bezoar, czasowe zatrzymanie perystaltyki jelit, nadżerkę lub wrzód w miejscu założenia cewnika, krwotok jelitowy, niedokrwienie jelita, niedrożność mechaniczną jelit, perforację jelita, wgłobienie jelita, zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, odmę otrzewnową oraz zakażenie rany pooperacyjnej. Bezoary to zbite skupiska niestrawionych substancji (takich jak nie ulegający trawieniu błonnik z warzyw i owoców) zatrzymane w przewodzie pokarmowym. Większość bezoarów zalega w żołądku, ale mogą się one znajdować także w innych odcinkach przewodu pokarmowego. Bezoar usytuowany wokół koniuszka jelita może być przyczyną niedrożności mechanicznej jelit lub tworzenia wgłobienia jelita. Bóle brzucha mogą być objawem wymienionych powyżej powikłań. 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 urządzenia (pompa, podłączenia cewnika) może prowadzić do powikłań. W przypadku takich pacjentów, choremu powinien pomagać opiekun (np. pielęgniarka, pomocnik pielęgniarki lub bliski krewny).
- Nagłe lub stopniowe nasilanie się spowolnienia ruchowego może wskazywać na niedrożność urządzenia 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 poinformować pacjentów i opiekunów o ryzyku DDS (patrz punkt 4.8).
- U pacjentów leczonych żelem 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 wykonano żadnych badań 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 może wystąpić, gdy lewodopa oraz inhibitor dekarboksylazy zostaną dodatkowo zastosowane w leczeniu pacjentów otrzymujących już leki przeciwnadciśnieniowe. Konieczne może być dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.

Leki przeciwdepresyjne

Podczas jednoczesnego stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i lewodopy z karbidopą rzadko informowano o działaniach niepożądanych, takich jak nadciśnienie tętnicze i dyskinezy.

Leki przeciwocholinergiczne

Leki przeciwocholinergiczne mogą działać synergistycznie z lewodopą, zmniejszając drżenie. Ich jednoczesne stosowanie może jednak nasilać nieprawidłowe ruchy mimowolne. Leki przeciwocholinergiczne 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 leki

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 leki równocześnie z produktem Duodopa powinni być dokładnie obserwowani w kierunku utraty działania leczniczego.

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

Równoczesne 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 chelaty 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

Dane dotyczące stosowania lewodopy z karbidopą u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość, patrz punkt 5.3. Nie zaleca się stosowania produktu Duodopa w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących środków zapobiegania ciąży, 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. W badaniach na zwierzętach wykazano przenikanie karbidopy do mleka.

Informacje dotyczące działania lewodopy z karbidopą lub ich metabolitów u noworodków i niemowląt są ograniczone. Należy przerwać stosowanie produktu Duodopa w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach przedklinicznych karbidopy, jak i lewodopy oddzielnie, nie wykazano ich oddziaływania na płodność. Nie badano wpływu połączenia lewodopy z karbidopą na płodność u zwierząt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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 nagłej senności, 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 dyskinezy.

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem urządzenia i zabiegiem jego wprowadzania, które występują często w związku z użyciem produktu Duodopa zalicza się bóle brzucha, powikłania po założeniu cewnika, 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 etapie 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 cewnik PEG-J co pozwoliło na sumaryczne przedstawienie działań niepożądanych związanych z urządzeniem lub zabiegiem we wszystkich badaniach, bez względu na rodzaj badania (metoda podwójnie ślepej próby lub badanie otwarte).

Działania niepożądane związane z lekiem, zabiegiem lub urządzeniem przedstawione zgodnie z częstością występowania działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem, nie uwzględniając przyczynowości podanej przez badacza oraz działania niepożądane stwierdzone w okresie po dopuszczeniu produktu Duodopa do obrotu przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja wg układów i narządów MedDRA	Bardzo często ^a (≥1/10)	Często ^a (≥1/100 do <1/10)	Niebył często ^b (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko ^b (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (po wprowadzeniu leku do obrotu)
Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku					
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 ₆ , niedobór witaminy B ₁₂			
Zaburzenia psychiczne	Niepokój, depresja, bezsenność	Nienormalne sny, pobudzenie, stan splątania, omamy, impulsywne zachowanie ^c , zaburzenie psychiatryczne, napady snu, zaburzenie snu	Samobójstwo dokonane, otępienie, dezorientacja, nastrój euforyczny, strach, zwiększone libido (patrz punkt 4.4), koszmary senne, próba samobójcza	Nieprawidłowe myślenie	Zespół dysregulacji dopaminowej ^d
Zaburzenia układu nerwowego	Dyskinezy, nasilenie choroby Parkinsona	Zawroty głowy, dystonia, bóle głowy, hipestezja, zjawisko „ON-OFF”, parestezje, polineuropatia, senność, omdlenie, drżenie	Ataksja, drgawki, zaburzenia chodu		
Zaburzenia oka			Jaskra z zamkniętym kątem przesączania, Kurcz powiek, podwójne widzenie, niedokrwienne neuropatia nerwu wzrokowego,		

			niewyraźne widzenie		
Zaburzenia serca		Nieregularna częstość pracy serca	Kołatanie serca		
Zaburzenia naczyńiowe	Niedociśnienie ortostatyczne	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	Zapalenie żył		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność, ból części ustnej gardła, zachłystowe zapalenie płuc	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, tkanki łącznej i kości		Skurcze mięśni, ból szyi			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu	Niewłaściwe zabarwienie moczu	Priapizm	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, Ból, astenia	Złe samopoczucie		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki				
Działania niepożądane związane z urządzeniem i zabiegiem					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie rany pooperacyjnej	Zapalenie tkanki łącznej w miejscu nacięcia, zakażenie po zabiegu	Ropień pooperacyjny		
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), niedokrwiennie zapalenie okrężnicy, niedokrwienie przewodu pokarmowego, niedrożność przewodu		Perforacja żołądka, perforacja przewodu pokarmowego, niedokrwienie jelita cienkiego, perforacja jelita cienkiego

			pokarmowego, wglóbiecie jelita, zapalenie trzustki, krwotok z jelita cienkiego, wrzód jelita cienkiego, perforacja jelita grubego		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne ziarninowanie				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Powikłania założenia cewnika ^c	Przemieszczenie cewnika, zamknięcie światła urządzenia			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegu	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			

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

^b Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Duodopa, dla których ustalenie częstości występowania było niemożliwe. Częstość ustalono na podstawie historycznych danych dla doustnej postaci lewodopy z karbidopą.

^c 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).

^d Zespół dysregulacji dopaminowej (DDS) jest uzależnieniem obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Pacjenci, u których występuje powyższe zaburzenie wykazują zaburzenia kompulsywne związane z przyjmowaniem większych dawek leku niż zalecane do opanowania objawów motorycznych, co może w niektórych przypadkach powodować ciężkie dyskiinezy (patrz także punkt 4.4).

^e Powikłanie związane z założeniem urządzenia to często notowana reakcja niepożądana zarówno na zgłębnik NJ, jak i na cewnik 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 cewnika 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 urządzenia zaliczono 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.

Przemieszczenie się cewnika dojelitowego do żołądka lub niedrożność urządzenia 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 (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (≥1/100 000 do <1/10 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość hemolityczna	Agranulocytoza
Zaburzenia układu nerwowego	Szczękościsk, złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia oka	Zespół Hornera, zwężenie źrenic, napady przymusowego patrzenia w górę z rotacją gałek ocznych	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy, choroba 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 wynik testu Coombsa oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. Notowano obecność białych krwinek, bakterii oraz krwi w moczu. Lewodopa z karbidopą, a więc również produkt Duodopa, mogą powodować fałszywie dodatni wynik, gdy stosowany jest test paskowy do wykrywania ketonów w moczu; reakcja ta nie ulega zmianie pod wpływem gotowania próbki moczu. Zastosowanie testu na obecność glukozy w moczu z oksydazą glukozy 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

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, dzięki czemu więcej lewodopy może się przedostać do mózgu i ulec przekształceniu w dopaminę. Bez jednoczesnego podania karbidopy konieczne byłoby podanie dużo większych dawek lewodopy w celu osiągnięcia pożądanego działania. Dojelitowy wlew, z indywidualnie dostosowanymi dawkami 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 skraca czas 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 ograniczeniu z powodu utrzymywania stężenia lewodopy w osoczu na stałym poziomie w granicach indywidualnego okna terapeutycznego. Terapeutyczny wpływ na fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy i (lub) dyskinezy jest często osiągany w czasie 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, wielośrodkowe badania z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby i podwójnego maskowania, z aktywną, równoległą grupą kontrolną, oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję produktu Duodopa w porównaniu do lewodopy z karbidopą stosowanej w postaci tabletek 100 mg + 25 mg. Badania przeprowadzono u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, reagujących 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 badań połączono i przeprowadzono ich analizę.

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności - zmiany w zdefiniowanym czasie OFF (wartości wyjściowe do punktu końcowego), w oparciu o dane z „Dzienniczka choroby Parkinsona[®]” wykorzystujące ostatnie dostępne informacje, wykazano – za pomocą metody 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 wartości wyjściowych przy włączeniu do badania w porównaniu do każdej z kolejnych wizyt. W 4. tygodniu analiza czasu 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 OFF wiązała się z istotną statystycznie średnią różnicą LS – w porównaniu do wartości wyjściowych – w zakresie zdefiniowanego średniego czasu ON bez uciążliwych dyskinez w czasie aktywności dziennej pomiędzy grupą otrzymującą produkt Duodopa, a aktywną grupą kontrolną. Dane uzyskano z „Dzienników choroby Parkinsona[®]”. Wyjściowe dane zebrano w okresie trzech dni przed randomizacją i po 28 dniach standaryzacji terapii doustnej.

Tabela 3. Zmiana w czasie OFF i w czasie 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
Pierwszorzędowy pomiar						
Czas OFF						
Aktywna kontrola ^a	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
Drugorzędowy pomiar						
Czas ON bez dolegliwych dyskinez						
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

^aAktywna kontrola, lewodopa z karbidopą w postaci tabletek doustnych 100 mg + 25 mg

Analizy innych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności, posługujące się modelem hierarchicznym 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*), „Ogólne wrażenie stanu klinicznego” (ang. *Clinical Global Impression*, CGI-I) oraz „Ujednoczona skala liczbowa 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 w oparciu o model hierarchiczny 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 mimo optymalnej terapii dostępnymi lekami przeciw chorobie Parkinsona. Średni dobowy unormowany czas 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 odpowiednim wydłużeniem czasu ON: bez dyskinez o 4,8 godziny.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa produktu Duodopa w pacjentów poniżej 18 rż. Nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

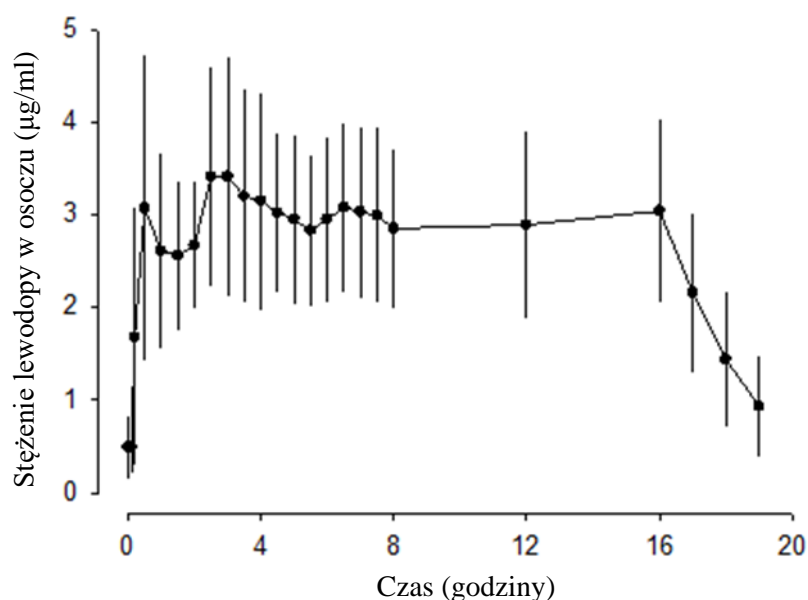
5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt Duodopa jest podawany przez cewnik założony 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 osiągnięto stężenia terapeutyczne lewodopy w osoczu i stałe stężenia lewodopy utrzymywały się przez cały okres wlewu. Po zakończeniu wlewu, stężenia lewodopy szybko się zmniejszyły (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 ± odchylenie standardowe) vs profil czasowy 16-godzinny wlewu lewodopy z karbidopą (produkt Duodopa)



W badaniu fazy III produktu Duodopa, z wykorzystaniem metody podwójnie ślepej próby i z aktywną grupą kontrolną, wewnątrzosobnicza 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 zakodowanych (ang. *overencapsulated*) tabletek 100 + 25 mg (67%).

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 i wynosi 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.

Biotransformacja i eliminacja

Jeśli lewodopa podawana jest z karbidopą, okres półtrwania lewodopy w fazie eliminacji wynosi około 1,5-2 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 α -metylo-3-metoksy-4-hydroksyfenylopropionowego i kwasu α -metylo-3,4-dihydroksyfenylopropionowego). Te dwa metabolity są wydalane głównie w moczu w postaci niezmienionej lub jako glukuronidy. Karbidopa w postaci niezmienionej stanowi 30% całkowitej ilości wydalanej z moczem. Okres połowicznego rozpadu karbidopy wynosi około 2 godziny.

Związek farmakokinetyki z farmakodynamiką

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 powinny być indywidualnie dostosowywane na podstawie reakcji klinicznej. Podawanie produktu Duodopa nie było związane z rozwojem tolerancji na lek z upływem czasu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne oparte na standardowych badaniach dotyczących bezpieczeństwa, farmakologii, toksyczności po dawce wielokrotnej, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie wykazały ryzyka dla ludzi. 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, działanie hydrazyny wykazało 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 otwarciem: 15 tygodni.

Po pierwszym otwarciu: zużyć 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.

Wszystkie 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 Polska 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

07/2020