

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml intestinalni gel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sadrži 20 mg levodope i 5 mg karbidope hidrata.

100 ml sadrži 2000 mg levodope i 500 mg karbidope hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Intestinalni gel.

Bjelkasti do blago žuti gel.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje uznapredovale Parkinsonove bolesti kod koje postoji terapijski odgovor na levodopu, s teškim motornim fluktuacijama i hiperkinezijom ili diskinezijom, kada dostupne kombinacije lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti nisu dale zadovoljavajuće rezultate.

4.2 Doziranje i način primjene

Duodopa je gel za kontinuiranu intestinalnu primjenu. Za dugotrajnu primjenu, gel se mora primjenjivati izravno u dvanaesnik ili u gornji dio tankog crijeva uz pomoć prijenosne pumpe, trajnom sondom (vanjska transabdominalna sonda i unutarnja intestinalna sonda) preko perkutane endoskopske gastrostome. Ako iz nekog razloga perkutana endoskopska gastrostoma nije prikladna, može se razmotriti radiološka priprema gastrojejunostome. Priprema transabdominalnog ulaza i prilagodba doze mora se provesti u suradnji s neurološkom klinikom.

Kako bi se utvrdilo reagira li bolesnik dobro na ovu metodu liječenja, treba se razmotriti privremena nazoduodenalna/nazojejunalna sonda prije postavljanja stalne perkutane endoskopske gastrostome s jejunalnom sondom (PEG-J). U slučajevima gdje liječnik smatra da ova procjena nije potrebna, može se odustati od probne faze s nazojejunalnom sondom i direktno započeti liječenje postavljanjem PEG-J sonde. Dozu se mora prilagoditi kako bi se postigao optimalan klinički odgovor svakog bolesnika, produljujući funkcionalno "on" razdoblje tijekom dana smanjivanjem broja i trajanja "off" epizoda (bradikinezija) te skraćivanjem "on" razdoblja s onesposobljavajućom diskinezijom. Vidjeti preporuke u dijelu *Doziranje*.

Duodopa se u početku mora primjenjivati kao monoterapija. Ako su potrebni drugi lijekovi za Parkinsonovu bolest, mogu se uzimati istodobno. Za primjenu Duodopa smije se koristiti samo CADD-legacy 1400 pumpa (CE 0473). *Priručnik s uputama za korištenje prijenosne pumpe dostavljen je zajedno s pumpom.*

Liječenje Duodopom preko trajne sonde može se prekinuti bilo kada, tako da se izvadi sonda i ostavi ranu da zacijeli. Liječenje je zatim potrebno nastaviti oralnim pripravcima koji sadrže levodopu/karbidopu.

Doziranje:

Ukupna dnevna doza Duodope sastoji se od tri zasebno prilagođene doze: jutarnja bolus doza, kontinuirana doza održavanja i dodatne bolus doze primjenjivane tijekom približno 16 sati. Ako je medicinski opravdano, Duodopa se može osim tijekom dana primjenjivati i tijekom noći.

Kazete s lijekom su samo za jednokratnu primjenu i ne smiju se koristiti duže od 16 sati, čak i ako u njima preostane lijeka. Otvorenu kazeta se ne smije ponovno koristiti.

Pri isteku vremena čuvanja lijeka, gel može postati žućkast. To ne utječe na koncentraciju lijeka ili liječenje.

Jutarnja doza: Jutarnja bolus doza se uz pomoć pumpe primjenjuje tako da se brzo postigne terapijska razina (unutar 10 - 30 minuta). Doza se mora odrediti na osnovi unosa levodope prethodnog jutra + volumena za punjenje sonde. Ukupna jutarnja doza obično iznosi 5 - 10 ml, što odgovara 100 - 200 mg levodope. Ukupna jutarnja doza ne smije prelaziti 15 ml (300 mg levodope).

Kontinuirana doza održavanja: Doza održavanja se titrira po 2 mg/na sat (0,1 ml/sat). Dozu se mora izračunati prema unosu levodope tijekom prethodnog dana. Kada se prestanu uzimati dodatni lijekovi, dozu Duodope mora se prilagoditi. Kontinuirana doza održavanja je individualno prilagođena. Mora se održavati u rasponu od 1 - 10 ml/sat (20 - 200 mg levodope/sat), a obično iznosi 2 - 6 ml/sat (40 - 120 mg levodope/sat). Maksimalna preporučena dnevna doza iznosi 200 ml (vidjeti dio 4.4). U iznimnim su slučajevima potrebne više doze.

Primjer:

Dnevni unos levodope kao Duodopa: 1640 mg/dan

Jutarnja bolus doza: 140 mg = 7 ml (isključujući volumen potreban da bi se popunila intestinalna sonda)

Kontinuirana doza održavanja: 1500 mg/dan

1500 mg/dan: 20 mg/ml = 75 ml Duodope dnevno

Unos se računa za razdoblje od 16 sati: 75 ml/16 sati = 4,7 ml/sat

Dodatne bolus doze: Daju se po potrebi, ako bolesnik tijekom dana postane hipokinetičan. Dodatnu dozu se mora individualno prilagođavati, obično je 0,5 - 2,0 ml. U rijetkim su slučajevima potrebne više doze. Ako je potrebno više od 5 dodatnih bolus doza tijekom dana, mora se povisiti dozu održavanja.

Nakon početnog određivanja doze, tijekom nekoliko tjedana mora se precizno titrirati jutarnju bolus dozu, dozu održavanja i dodatne bolus doze.

Praćenje liječenja: Iznenadno slabljenje terapijskog odgovora, s ponovnom pojavom motornih fluktuacija, mora pobuditi sumnju da se pomaknuo distalni dio sonde iz dvanaesnika/jejunuma u želudac. Položaj sonde mora se rendgenski odrediti te njezin kraj ponovno postaviti u dvanaesnik/jejunum.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Duodope u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji uznapredovale Parkinsonove bolesti kod koje postoji terapijski odgovor na levodopu, s teškim motornim fluktuacijama i hiper/diskinezijom.

Gerijatrijska populacija

Postoji značajno iskustvo primjene levodope/karbidope u starijih bolesnika. Doze za sve bolesnike, uključujući gerijatrijsku populaciju, određuju se individualno titracijom.

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Ne postoje ispitivanja o farmakokinetici karbidope i levodope kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Doziranje Duodope je individualizirano titracijom do optimalnog učinka (što odgovara individualno optimiziranoj plazmatskoj izloženosti levodopi i karbidopi). Stoga su potencijalni učinci oštećene funkcije jetre ili bubrega na izloženost levodopi i karbidopi indirektno uračunati u titraciji doze. Titracija doze se mora provesti s oprezom kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i jetre (vidjeti dio 4.4).

Prekid liječenja

Bolesnike, osobito ako primaju antipsihotike, mora se pažljivo pratiti u slučaju potrebe za naglim smanjenjem doze ili ako postane nužno prekinuti liječenje Duodopom (vidjeti dio 4.4).

U slučaju suspektne ili dijagnosticirane demencije sa sniženim pragom nastanka konfuzije, bolesnikovom pumpom smije rukovati samo bolničko osoblje ili pružatelj skrbi.

Prije korištenja, kazetu se mora pričvrstiti za prijenosnu pumpu, a sustav spojiti na nazoduodenalnu sondu ili duodenalnu/jejunalnu sondu, u skladu s uputama.

4.3 Kontraindikacije

Duodopa je kontraindicirana kod bolesnika s:

- preosjetljivošću na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- glaukomom uskog kuta
- teškim srčanim zatajenjem
- teškom srčanom aritmijom
- akutnim moždanim udarom
- neselektivni inhibitori monoaminoooksidaze (MAO) i selektivni MAO inhibitori tipa A su kontraindicirani za primjenu s lijekom Duodopa. Najmanje dva tjedna prije započinjanja liječenja Duodopom mora se obustaviti primjena navedenih inhibitora. Duodopa se istodobno može primjenjivati s MAO inhibitorom (prema preporučenoj dozi proizvođača istog) koji je selektivan za MAO tipa B (npr. selegilin) (vidjeti dio 4.5).
- stanjima kod kojih su kontraindicirani adrenergici, npr. feokromocitom, hipertiroidizam i Cushingov sindrom.

S obzirom da levodopa može aktivirati maligni melanom, Duodopa se ne smije koristiti kod bolesnika sa sumnjivim nedijagnosticiranim kožnim lezijama ili melanomom u anamnezi.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nekoliko posebnih upozorenja i mjera opreza pri uporabi navedenih niže su generički za levodopu, te stoga vrijede i za Duodopu.

- Ne preporučuje se primjena Duodope u liječenju ekstrapiramidnih reakcija izazvanih lijekovima.
- Duodopa se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s teškom kardiovaskularnom ili plućnom bolešću, bronhalnom astmom, bubrežnom, jetrenom ili endokrinom bolešću, te s peptičkim ulkusom ili konvulzijama u anamnezi.
- Kod bolesnika s infarktomiokarda u anamnezi koji kao posljedicu imaju atrijske, nodalne ili ventrikularne aritmije, srčanu funkciju mora se pažljivo motriti tijekom početne prilagodbe doze.
- Sve bolesnike liječene Duodopom mora se pažljivo pratiti radi razvoja mentalnih promjena,

depresije sa suicidalnim sklonostima i ostalih ozbiljnih mentalnih promjena. Bolesnike koji su imali ili imaju psihozu mora se liječiti s oprezom.

- Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni s antipsihoticima koji blokiraju dopaminske receptore, osobito s antagonistima D₂ receptora, a bolesnika se mora pažljivo pratiti radi otkrivanja nestanka terapijskog djelovanja ili pogoršanja simptoma parkinsonizma (vidjeti dio 4.5).
- Bolesnike s kroničnim glaukomom širokog kuta može se uz oprez liječiti Duodopom, uz uvjet da je intraokularni tlak dobro kontroliran, a bolesnik pažljivo praćen radi otkrivanja promjena intraokularnog tlaka.
- Duodopa može inducirati ortostatsku hipotenziju. Zbog toga se bolesnicima koji uzimaju druge lijekove koji mogu prouzročiti ortostatsku hipotenziju, Duodopa mora davati uz oprez (vidjeti dio 4.5).
- Levodopa je bila povezana sa somnolencijom i epizodama iznenadnog nastupa sna kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću, pa je zbog toga nužan oprez pri vožnji i rukovanju strojevima (vidjeti dio 4.7).
- Pri naglom prestanku primjene antiparkinsonika prijavljen je skup simptoma sličan malignom neuroleptičkom sindromu, uključujući mišićnu rigidnost, povišenu tjelesnu temperaturu, mentalne promjene (npr. agitacija, konfuzija, koma) i povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u serumu. Rabdomioliza zbog malignog neuroleptičkog sindroma ili teške diskinezije rijetko je primijećena kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Zbog toga se tijekom naglog smanjenja doze ili prekida primjene kombinacije levodope/karbidope, bolesnike mora pažljivo pratiti, osobito ako istodobno primaju antipsihotike. Maligni neuroleptički sindrom i rabdomioliza nisu prijavljeni u povezanosti s liječenjem Duodopom.
- Bolesnike se mora redovito pratiti zbog razvoja poremećaja kontrole nagona. Bolesnici i njihovi skrbnici moraju biti svjesni da se simptomi u ponašanju kod poremećaja kontrole nagona, kao što su patološko kockanje, pojačan libido i hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje, mogu javiti u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim lijekovima koji sadrže levodopu, uključujući Duodopu. Preporučuje se razmatranje liječenja ako se razviju takvi simptomi.
- Epidemiološke studije su pokazale da bolesnici s Parkinsonovom bolesti imaju viši rizik od razvoja melanoma nego opća populacija. Nije jasno da li je povišen rizik zabilježen zbog Parkinsonove bolesti ili drugih faktora kao što je primjena lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti. Stoga se savjetuje da pacijenti i zdravstveni radnici redovno prate pojavu melanoma pri primjeni Duodope za bilo koju indikaciju. Idealno, odgovarajući kvalificirane osobe (npr. dermatolozi) bi trebale raditi periodične preglede kože.
- Ako je potrebna opća anestezija, liječenje Duodopom može se nastaviti onoliko dugo koliko bolesnik smije primati tekućinu i lijekove na usta. Ako se liječenje privremeno mora prekinuti, Duodopa se u istoj dozi može nastaviti primjenjivati čim bude dopušten peroralan unos tekućine.
- Može biti potrebno smanjiti dozu Duodope kako bi se izbjegle diskinezije inducirane levodopom.
- Tijekom produljena liječenja Duodopom preporučuje se periodično kontrolirati jetrenu, hematopoetsku, kardiovaskularnu i bubrežnu funkciju.
- Duodopa sadrži hidrazin, razgradni produkt karbidope koji može biti genotoksičan i moguće kancerogen. Prosječna preporučena dnevna doza Duodope je 100 ml, koja sadrži 2 g levodope i 0,5 g karbidope. Maksimalna preporučena dnevna doza je 200 ml. To uključuje prosječnu izloženost hidrazinu do 4 mg/dan, s maksimumom od 8 mg/dan. Klinički značaj ove izloženosti hidrazinu nije poznat.
- Ako je bolesnik već imao operativne zahvate gornjeg dijela abdomena, može biti teškoća prilikom pripreme gastrostome ili jejunostome.
- U kliničkim studijama i nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su komplikacije koje uključuju bezoar, ileus, eroziju/čir na mjestu ugradnje, intestinalno krvarenje, intestinalnu ishemiju, intestinalnu opstrukciju, intestinalnu perforaciju, intususcepciju, pankreatitis, peritonitis, pneumoperitoneum i infekciju rane nakon operacije. Bezoari su zadržane nakupine neprobavljivih tvari (kao što su neprobavljiva vlakna povrća ili voća) u probavnom traktu.

Većina bezoara nalazi se u želucu, ali mogu se naći i drugdje u probavnom traktu. Bezoar oko vrha jejunalne sonde može biti ishodišna točka za intestinalnu opstrukciju ili stvaranje intususcepcije. Bol u abdomenu može biti simptom gore navedenih komplikacija. Neki događaji mogu rezultirati ozbiljnim ishodima, kao što je operacija i/ili smrt. Pacijente se mora savjetovati da obavijeste svog liječnika ako osjete bilo koji od simptoma povezanih s gore navedenim događajima.

- Zbog smanjene sposobnosti rukovanja sustavom (pumpa, spojevi sonde) može doći do komplikacija. U takvim slučajevima njegovatelj (npr. bolničarka, pomoćna bolničarka ili bliska rodbina) mora pomagati bolesniku.
- Iznenadno ili postupno pogoršanje bradikinezije može ukazivati da je iz bilo kojeg razloga došlo do opstrukcije unutar sustava, što treba biti ispitano.
- Sindrom poremećene regulacije dopamina (engl. *Dopamine Dysregulation Syndrome*, DDS) je poremećaj ovisnosti koji dovodi do prekomjerne primjene lijeka, a primijećen je u nekih bolesnika liječenih levodopom/karbidopom. Prije uvođenja liječenja bolesnike i njihove njegovatelje potrebno je upozoriti na mogući rizik od razvoja sindroma poremećene regulacije dopamina (vidjeti i dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s Duodopom. Sljedeće interakcije poznate su za generičku kombinaciju levodope i karbidope.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni Duodope sa sljedećim lijekovima:

Antihipertenzivi

Zabilježena je simptomatska posturalna hipotenzija kada je kombinacija levodope i inhibitora dekarboksilaze uvedena u terapiju bolesnika koji već primaju antihipertenzive. Može biti potrebno prilagoditi dozu antihipertenziva.

Antidepresivi

Bilo je rijetkih prijava nuspojava, uključujući hipertenziju i diskineziju, kao posljedice istodobne primjene tricikličkih antidepresiva i pripravaka karbidope/levodope.

Antikolinergici

Antikolinergici mogu djelovati sinergistički s levodopom u smanjenju tremora. Međutim, istodobna primjena može uzrokovati egzacerbaciju abnormalnih nevoljnih pokreta. Antikolinergici mogu smanjiti učinke levodope odgađajući njezinu apsorpciju. Može biti potrebno prilagoditi dozu Duodope.

COMT inhibitori (tolkapon, entekapon)

Istodobna primjena COMT (katehol-O-metil-transferaze) inhibitora i Duodope može povećati bioraspoloživost levodope. Može biti potrebno prilagoditi dozu Duodope.

Ostali lijekovi

Antagonisti dopaminskih receptora (neki antipsihotici, npr. fenotiazini, butirofenoni i risperidon, te antiemetici, npr. metoklopramid), benzodiazepini, izoniazid, fenitoin i papaverin mogu smanjiti terapijski učinak levodope. Bolesnike koji te lijekove uzimaju istodobno s Duodopom, potrebno je pažljivo motriti kako bi se uočio gubitak terapijskog odgovora.

Duodopa se može istodobno primjenjivati s preporučenom dozom selektivnih MAO inhibitora tipa B (npr. selegilinklorid). Možda će biti potrebno smanjiti dozu levodope kada se uvode selektivni MAO inhibitori tipa B.

Istodobna primjena selegilina i levodope-karbidope bila je povezana s ozbiljnom ortostatskom

hipotenzijom.

Amantadin ima sinergistički učinak s levodopom i može dovesti do porasta štetnih događaja povezanih s levodopom. Može biti potrebno prilagoditi dozu Duodope.

Simpatikomimetici mogu pojačati kardiovaskularne štetne događaje povezane s levodopom.

Levodopa u gastrointestinalnom traktu tvori kelate sa željezom, što dovodi do smanjene apsorpcije levodope.

S obzirom na to da se levodopa za apsorpciju natječe s određenim aminokiselinama, apsorpcija levodope može biti poremećena kod bolesnika koji uzimaju visokoproteinsku hranu.

Učinak istodobne primjene antacida i Duodope na bioraspoloživost levodope nije ispitan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni levodope/karbidope u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti Duodopu tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju osim kada je korist za majku veća od mogućeg rizika za fetus.

Dojenje

Levodopa i moguće metaboliti levodope se izlučuju u majčino mlijeko. Postoje dokazi da je laktacija potisnuta tijekom liječenja levodopom.

Nije poznato izlučuje li se karbidopa ili njezini metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se karbidopa izlučuje u mlijeko životinja.

Nema dovoljno podataka o učinku levodope/karbidope i njihovih metabolita na novorođenčad/dojenčad. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja Duodopom.

Plodnost

Nisu zabilježene neželjene reakcije na plodnost u nekliničkim studijama zasebno s karbidopom ili zasebno s levodopom. Studije plodnosti s kombinacijom levodope i karbidope nisu provedene kod životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Duodopa može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Levodopa i karbidopa mogu prouzročiti omaglicu i ortostatsku hipotenziju. Zbog toga je nužan oprez pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima. Bolesnike koji se liječe Duodopom i kod kojih se javljaju somnolencija i/ili iznenadne epizode spavanja mora se upozoriti da se suzdrže od vožnje i sudjelovanja u aktivnostima tijekom kojih, zbog smanjene pripravnosti, mogu sebe ili druge dovesti u rizik od ozbiljne ozljede ili smrti (npr. tijekom rukovanja strojevima), sve dok takve epizode i somnolencija ne prestanu, vidjeti također dio 4.4.

4.8 Nuspojave

Nuspojave povezane s lijekom koje se često događaju s Duodopa sistemom uključuju mučninu i diskineziju.

Nuspojave povezane s medicinskim proizvodom ili postupkom koje se često događaju s Duodopa sistemom uključuju bol u abdomenu, komplikacije prilikom postavljanja sonde, pretjeranu granulaciju tkiva, eritem na mjestu reza, infekciju rane nakon operacije, popuštanje sistema nakon postupka, bol tijekom postupka i reakciju na mjestu primjene postupka.

Većina ovih nuspojava zabilježena je rano u studijama, nastavno na postupak perkutane endoskopske gastrotome i dogodila se tijekom prvih 28 dana.

Nuspojave zabilježene s Duodopom

Sigurnost Duodope uspoređivana je sa standardnim oralnim oblikom levodope/karbidope (100mg/25mg) kod ukupno 71 pacijenta s uznapredovalom Parkinsonovom bolesti koji su sudjelovali u randomiziranom, dvostruko slijepom, dvostruko prikrivenom, aktivno kontroliranom ispitivanju koje je trajalo 12 tjedana. Dodatne sigurnosne informacije prikupljene su u otvorenoj 12-mjesečnoj studiji na 354 pacijenta s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću i u nastavcima otvorenih ispitivanja.

Analiza je rađena prema pacijentima koji su dobivali Duodopu u svim studijama, bez obzira na dizajn studije (dvostruko slijepa ili otvorena) kako bi se prikupile nuspojave na lijek. Druga analiza izvedena je prema pacijentima koji su primali Duodopu ili placebo gel kroz perkutanu endoskopsku gastrotomu s jejunalnom sondom (PEG-J) kako bi se dobio pregled nuspojava povezanih s postupkom i sustavom za primjenu lijeka u svim studijama, bez obzira na dizajn studije (dvostruko slijepa ili otvorena).

Nuspojave povezane s primjenom lijeka, postupkom i sustavom za primjenu lijeka na temelju učestalosti pojavljivanja bez obzira na uzrok, dodatno uz nuspojave zabilježene nakon stavljanja Duodope u promet, navedene su u Tablici 1.

Tablica 1. Podaci o nuspojavama iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ^a (≥1/10)	Često ^a (≥1/100 i <1/10)	Manje često ^b (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko ^b (≥1/10 000 i <1/1000)	Učestalost nepoznata Nakon stavljanja u promet
Nuspojave povezane s lijekom					
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija	leukopenija, trombocitopenija		
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	gubitak težine	porast težine, povišene razine aminokiselina (povišena metilmalonična kiselina), povišen homocistein u krvi, smanjen apetit, nedostatak vitamina B6, nedostatak vitamina B12			
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost, depresija, nesanica	abnormalni snovi, agitacija,	samoubojstvo, demencija, dezorijentacija,	abnormalne misli	sindrom poremećene regulacije

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ^a (≥1/10)	Često ^a (≥1/100 i <1/10)	Manje često ^b (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko ^b (≥1/10 000 i <1/1000)	Učestalost nepoznata Nakon stavljanja u promet dopamina ^d
		stanje konfuzije, halucinacije, impulzivno ponašanje ^c , psihotični poremećaj, iznenadni nastup sna, poremećaj spavanja	euforija, strah, pojačan libido (vidjeti dio 4.4.), noćne more, pokušaj samoubojstva		
Poremećaji živčanog sustava	diskinezije, Parkinsonova bolest	omaglica, distonija, glavobolja, hipoestezija, "on-off" epizode, parestezija, polineuropatija, somnialencija, sinkopa, tremor	ataksija, konvulzije, poremećaji hoda		
Poremećaji oka			glaukom uskog kuta, blefarospazam, diplopija, optička ishemijska neuropatija, zamagljen vid		
Srčani poremećaji		neppravilna srčana frekvencija	palpitacije		
Krvožilni poremećaji	ortostatska hipotenzija	hipertenzija, hipotenzija	flebitis		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		dispneja, orofaringealna bol, plućna aspiracija	bol u prsištu, disfonija	abnormalno disanje	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, konstipacija	abdominalna distenzija, dijareja, suha usta, disgeuzija, dispepsija, disfagija, flatulencija, povraćanje	prekomjerno slinjenje	bruksizam, promjena boje sline, glosodinija, štucavica	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		kontaktni dermatitis, hiperhidroza, periferni edem, pruritus, osip	alopecija, eritem, urtikarija	promjena boje znoja, maligni melanom (vidjeti dio 4.4),	
Poremećaji		mišićni spazmi,			

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ^a (≥1/10)	Često ^a (≥1/100 i <1/10)	Manje često ^b (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko ^b (≥1/10 000 i <1/1000)	Učestalost nepoznata Nakon stavljanja u promet
mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u vratu			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		urinarna inkontinencija, retencija urina	kromaturija	prijapizam	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, bol, astenija	malaksalost		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	pad				
Nuspojave povezane s postupkom i sustavom za primjenu lijeka					
Infekcije i infestacije	infekcije rane nakon operacije	celulitis na mjestu reza, infekcija nakon postupka	absces nakon operacije		
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu	nelagoda u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, peritonitis, pneumoperitonum	bezoari (vidjeti dio 4.4), ishemijski kolitis, gastrointestinalna ishemija, gastrointestinalna obstrukcija, intususcepcija, pankreatitis, krvarenje u tankom crijevu, čir u tankom crijevu, perforacija debelog crijeva		gastroična perforacija, gastrointestinalna perforacija, ishemija tankog crijeva, perforacija tankog crijeva
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	prekomjerna granulacija tkiva				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	komplikacije postavljanja sonde ^c	pomicanje sonde, okluzija sonde			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	eritem na mjestu reza, popuštanje sistema nakon postupka, bol tijekom postupka, reakcija na mjestu postupka	komplikacije s gastrointestinalnom stomom, bol na mjestu reza, post operativni ileus, komplikacije nakon postupka, nelagoda nakon postupka,			

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ^a (≥1/10)	Često ^a (≥1/100 i <1/10)	Manje često ^b (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko ^b (≥1/10 000 i <1/1000)	Učestalost nepoznata Nakon stavljanja u promet
		krvarenje nakon postupka			

^a Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima. Dodijeljene učestalosti odražavaju učestalost nuspojava neovisno od uzročno-posljedičnoj povezanosti određenoj od strane ispitivača

^b Nuspojave zabilježene s Duodopom za koje nije dostupna procjena učestalosti. Dodijeljene učestalosti temelje se na podacima o oralnoj levodopi/karbidopi

^c Poremećaj kontrole nagona: patološko kockanje, pojačan libido i hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje mogu se javiti u pacijenata koji su liječeni agonistima dopamina i/ili drugim dopaminskim lijekovima koji sadrže levodopu, uključujući Duodopu (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

^d Sindrom poremećene regulacije dopamina je poremećaj ovisnosti primijećen u nekih bolesnika liječenih levodopom/karbidopom. Pogođeni bolesnici pokazuju kompulzivni obrazac pogrešne primjene dopaminergičkih lijekova u dozama većima od onih dovoljnih za kontrolu motoričkih simptoma, što u nekim slučajevima može dovesti do teških diskinezija (vidjeti i dio 4.4).

^e Komplikacije prilikom postavljanja uređaja su često prijavljene nuspojave za obje vrste sonda nazojejunalna i PEG-J. Ove nuspojave su prijavljene s jednom ili više od sljedećih nuspojava za nazojejunalnu sondu: orofaringealna bol, abdominalna distenzija, bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu, bol, iritacija grla, gastrointestinalna ozljeda, ezofagealno krvarenje, anksioznost, disfagija i povraćanje. Za PEG-J, nuspojave su prijavljene zajedno s jednom ili više sljedećih nuspojava: bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu, abdominalna distenzija, flatulencija ili pneumoperitoneum. Ostale ne ozbiljne nuspojave koje su prijavljene zajedno s komplikacijama postavljanja uređaja uključuju nelagodu u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, čir na dvanaestniku, krvarenje čira na dvanaestniku, erozivni duodenitis, erozivni gastritis, gastrointestinalno krvarenje, peritonitis, pneumoperitoneum, čir na tankom crijevu.

Dislokacija intestinalne sonde nazad u želudac ili opstrukcija unutar uređaja dovodi do ponovnog pojavljivanja motornih fluktuacija.

Sljedeće dodatne nuspojave (navedene u MedDRA preferiranim pojmovima) su zabilježene s oralnom levodopom/karbidopom, a mogu se dogoditi i s Duodopom:

Tablica 2. Nuspojave zabilježene s oralnom levodopom/karbidopom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Rijetko (≥1/10 000 do <1/1000)	Vrlo rijetko (>1/100 000 do 1/10 000)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Hemolitička anemija	Agranulocitoza
Poremećaji živčanog sustava	Trizmus Neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji oka	Hornerov sindrom Midrijaza Okulogirijska kriza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Angioedem Henoch-Schönleinova purpura	

Laboratorijske vrijednosti: prijavljene su sljedeće abnormalnosti laboratorijskih vrijednosti tijekom liječenja levodopom/karbidopom, pa ih je potrebno imati na umu za vrijeme liječenja Duodopom: povišene vrijednosti dušika iz ureje, alkalne fosfataze, AST, ALT, LDH, bilirubina, šećera u krvi, kreatinina, mokraćne kiseline i pozitivan Coombsov test, a snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Prijavljena je i leukociturija, bakteriurija i hematurija.

Levodopa/karbidopa, pa tako i Duodopa, može izazvati lažno pozitivnu reakciju ako se za određivanje ketona u urinu koristi test-traka; ta reakcija nije promijenjena kuhanjem uzorka urina. Može doći do lažno

negativnog rezultata pri testiranju glikozurije metodom glukoza oksidaze.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Najistaknutiji klinički simptomi predoziranja levodopom/karbidopom su distonija i diskinezija. Blefarospazam može biti rani znak predoziranja.

Liječenje akutnog predoziranja Duodopom u principu je jednako kao i kod akutnog predoziranja levodopom. Međutim, piridoksin nema učinka na poništenje djelovanja Duodope. Bolesnika se mora elektrokardiografski pratiti i pažljivo motriti zbog pojave srčanih aritmija; ako je potrebno, treba primijeniti odgovarajući antiaritmik. Mora se uzeti u obzir mogućnost da je bolesnik uz Duodopu uzeo i druge lijekove. Do danas nema iskustva s dijalizom, stoga je nepoznata vrijednost takvog liječenja predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiparkinsonici. Levodopa i inhibitor dekarboksilaze
ATK oznaka: N04BA02.

Mehanizam djelovanja:

Duodopa je kombinacija levodope i karbidope (omjer 4 : 1) u gelu za kontinuiranu intestinalnu infuziju kod uznapredovale Parkinsonove bolesti s teškim motornim fluktuacijama i hiper-/diskinezijom. Levodopa je metabolički prekursor dopamina koji olakšava simptome Parkinsonove bolesti nakon dekarboksilacije do dopamina. Karbidopa, koja ne prolazi krvno-moždanu barijeru, inhibira izvanmoždanu dekarboksilaciju levodope, što omogućuje da je veća količina levodope dostupna za transport do mozga i transformaciju u dopamin. Kad se ne bi istodobno primjenjivala karbidopa, bile bi potrebne znatno veće količine levodope za postizanje željenog učinka. Intestinalna infuzija individualiziranih doza Duodope održava kontinuirane koncentracije levodope u plazmi unutar individualnog terapijskog raspona.

Farmakodinamički učinci:

Intestinalno liječenje Duodopom smanjuje motorne fluktuacije i smanjuje "off" razdoblje kod bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću koji su mnogo godina liječeni oralnim pripravcima levodope/inhibitora dekarboksilaze. Motorne fluktuacije i hiper-/diskinezije smanjene su zbog manje varijabilne koncentracije u plazmi u odnosu na oralnu levodopu/karbidopu što omogućava liječenje unutar uskog terapijskog raspona. Terapijski učinci na motorne fluktuacije i hiper-/diskinezije obično se postižu tijekom prvog dana liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost:

Djelotvornost Duodope potvrđena je u dvije identično dizajnirane 12 tjedne, randomizirane, dvostruko slijepe, dvostruko prikrivene, aktivno kontrolirane, multicentrične studije faze 3 s paralelnim skupinama kojima se ocjenjivala djelotvornost, sigurnost i podnošljivost Duodope u odnosu na levodopa/karbidopa 100/25mg tablete. Studije su provedene na ukupno 71 pacijentu s uznapredovalom Parkinsonovom

bolešću, kod kojih postoji terapijski odgovor na levodopu i koji imaju perzistentne motorne fluktuacije unatoč optimiziranom liječenju s oralnim lijekovima levodope/karbidope i drugim dostupnim antiparkinsonicima. Rezultati obje studije su udruženi i provedena je jedna analiza.

Na temelju podataka iz Dnevnika Parkinsonove bolesti o primarnom ishodu djelotvornosti, promjene u normaliziranom „off“ razdoblju (od početne točke prema krajnjoj točki) metodom najmanjih kvadrata (LS) utvrđena je statistički značajna srednja vrijednost razlike u korist Duodopom liječene skupine (Tablica 3).

Rezultati primarnih ishoda podržani su MMRM (engl. *Mixed Model Repeated Measures*) analizom koja ispituje promjene od početne točke ispitivanja do svake sljedeće posjete nakon početne točke u ispitivanju. Analiza „off“ razdoblja pokazuje statistički značajno poboljšanje Duodopom liječene skupine u odnosu na levodopa/karbidopa oralnu skupinu u 4. tjednu te se to poboljšanje pokazalo statistički značajnim u 8., 10. i 12. tjednu.

Temeljeno na podacima iz Dnevnika Parkinsonove bolesti navedena je promjena u „off“ razdoblju povezana sa statistički značajnom LS srednjom vrijednosti razlike od početne točke u prosječnom dnevnom normaliziranom „on“ razdoblju bez diskinezije između Duodopom liječene skupine i aktivne kontrolne grupe. Vrijednosti u početnoj točki prikupljene su tri dana prije randomizacije i 28 dana nakon standardizacije oralne terapije.

Tablica 3 Promjena od početne točke do ishoda u “off” razdoblju i “on ” razdoblju bez diskinezije

Liječena skupina	N	Srednja vrijednost početne točke (SD) (sati)	Ishod (SD) (sati)	LS Srednja vrijednost (SE) Promjena (sati)	LS Srednja vrijednost (SE) Razlika (sati)	P vrijednos t
Primarno mjerenje						
"Off" razdoblje						
Aktivna kontrolna grupa ^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
Sekundarno mjerenje						
"On" razdoblje bez diskinezije						
Aktivna kontrolna grupa	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 = standardna devijacija; SE = standardna pogreška

^a. Aktivna kontrola, levodopa/karbidopa 100/25 mg tablete

Analize drugih sekundarnih ishoda djelotvornosti u skladu s hijerarhijskom procedurom testiranja pokazuju statistički značajne rezultate za Duodopu u usporedbi sa skupinom koja je uzimala levodopa/karbidopa tablete za sažetak indeksa Upitnika o Parkinsonovoj bolesti (engl. *Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) Summary Index*) (indeks kvalitete života povezane s Parkinsonovom bolešću [engl. *index Parkinson's disease-related quality of life*]), ocjenu CGI-I (engl. *Clinical Global Impression*) i UPDRS ljestvice (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) dio II (Svakodnevne dnevne aktivnosti, engl. *Activities of Daily Living (ADL)*). Sažetak PDQ-39 u dvanaestom tjednu

pokazuje pad vrijednosti od početne točke za 10,9 bodova. Drugi sekundarni ishodi, dio III UPDRS ljestvice, sažetak EQ-5D indeksa i ukupan rezultat ZBI temeljeni na hijerarhijskoj proceduri testiranja nisu postigli statističku značajnost.

Faza III otvorenog, multicentričnog ispitivanja s jednom skupinom provedena je preko 12 mjeseci trajanja na 354 pacijenata kako bi se ocijenila dugoročna sigurnost i podnošljivost Duodope. Ciljana populacija bili su pacijenti kod kojih postoji terapijski odgovor na levodopu s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću i motornim fluktuacijama unatoč optimiziranom liječenju s dostupnim lijekovima za Parkinsonovu bolest. Prosječno dnevno normalizirano trajanje „off“ razdoblja promijenilo se za -4,44 sata od početne točke do ishoda (6,77 sati u početnoj točki i 2,32 sata u ishodu) s odgovarajućim povećanjem od 4,8 sati u „On“ razdoblju bez diskinezije.

Pedijatrijska populacija:

Sigurnost Duodope u bolesnika ispod 18 godina starosti nije ustanovljena i primjena Duodope u bolesnika ispod 18 godina starosti se ne preporuča.

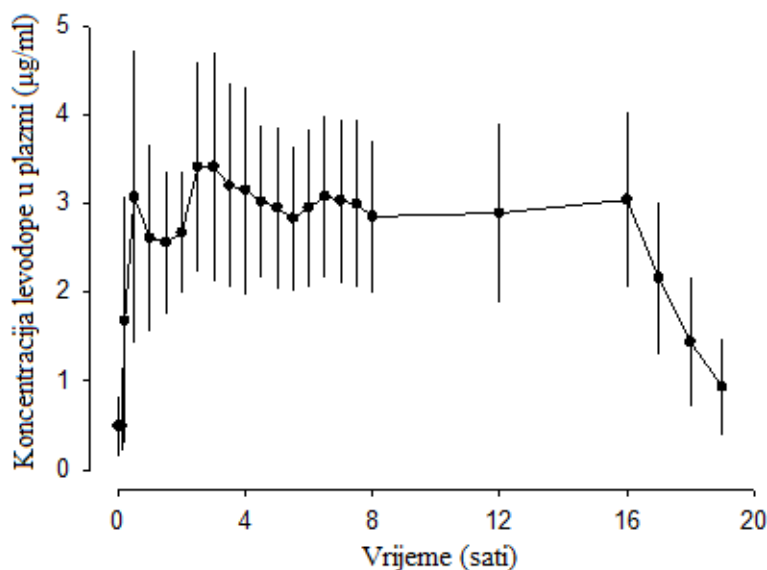
5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Duodopa se primjenjuje preko umetnute sonde izravno u dvanaesnik ili jejunum. Levodopa se brzo i učinkovito apsorbira iz crijeva transportnim sustavom za aminokiseline velikog kapaciteta. Apsolutna bioraspoloživost levodope iz levodopa/karbidopa tableta s trenutnim otpuštanjem je 84-99%. Unakrsna farmakokinetička analiza populacije pokazuje da Duodopa ima usporedivu bioraspoloživost s oralnim tabletama levodope/karbidope (100/25 mg).

U fazi 1 studije, intrajejunalnom administracijom Duodope brzo su postignute terapijske razine levodope u plazmi te održavane konstante razine levodope tijekom infuzije. Nakon završetka infuzije razina levodope naglo je pala (Slika 1). Intrasubjektivna varijabilnost koncentracije levodope u plazmi počevši od 2. pa do 16. sata nakon inicijacije infuzije bila je niska (13%).

Slika 1. Koncentracije u plazmi (srednja vrijednost ± standardna devijacija) naspram vremenskom profilu levodope sa 16- satnom infuzijom Duodope



U dvostruko slijepoj, aktivno kontroliranoj fazi 3 studije s Duodopom, intrasubjektivna varijabilnost

koncentracije levodope u plazmi bila je niža za pacijente liječene Duodopom (21%) u odnosu na pacijente liječene oralnim levodopa/karbidopa 100/25 mg inkapsuliranim tabletama (67%).

Distribucija

Levodopa se primjenjuje istodobno s karbidopom, inhibitorom dekarboksilaze, koja povećava bioraspoloživost i smanjuje klirens levodope. Klirens i volumen raspodjele levodope su 0,3 l/sat/kg, odnosno 0,9 – 1,6 l/kg, kada se daje zajedno s inhibitorom dekarboksilaze. Omjer raspodjele levodope između eritrocita i plazme iznosi otprilike 1. Vežanje levodope na bjelančevine plazme je zanemarivo (oko 10% -30%). Levodopa se u mozak prenosi mehanizmom nosača za velike neutralne aminokiseline.

Karbidopa se oko 36% veže za proteine plazme. Karbidopa ne prolazi krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija i eliminacija

Kada se primjenjuje s karbidopom, poluvrijeme eliminacije levodope je oko 1,5 sata. Levodopa se potpuno metabolizira, a metaboliti se izlučuju uglavnom u urin. Poznata su četiri metabolička puta, no levodopa se uglavnom izlučuje putem metabolizma s enzimima dekarboksilaza aromatičnih aminokiselina (AAAD) i katekol-O-metil transferaza (COMT). Ostali putevi metabolizma su transaminacija i oksidacija. Dekarboksilacija levodope do dopamina preko AAAD je glavni enzimatski put kada se primjenjuje bez inhibitora enzima. Kad se levodopa primjenjuje istodobno s karbidopom, inhibiran je enzim dekarboksilaza, pa je dominantni metabolički put preko katehol-O-metil transferaze (COMT). O-metilacijom levodope preko COMT nastaje 3-O-metildopa.

Karbidopa se metabolizira na dva glavna metabolita (α -metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropioničku kiselinu i α -metil-3,4-dihidroksifenilpropioničku kiselinu). Ta dva metabolita se primarno eliminiraju nepromijenjeni urinom ili kao glukuronidizirani konjugati. Nepromijenjena karbidopa čini 30% totalne urinarne ekskrecije. Poluvrijeme eliminacije karbidope iznosi otprilike 2 sata.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Smanjenje fluktuacije plazmatskih koncentracija levodope smanjuje fluktuaciju terapijskog odgovora. Kod uznapredovale Parkinsonove bolesti potrebna doza levodope značajno oscilira, pa je važno individualno prilagoditi dozu u skladu s kliničkim odgovorom. Tijekom liječenja Duodopom nije primijećen razvoj tolerancije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosti, farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti. Tijekom ispitivanja reproduktivne toksičnosti, i levodopa i kombinacija levodope/karbidope prouzročile su visceralne i koštane malformacije kod zečeva.

Hidrazin je razgradni produkt karbidope. U studijama na životinjama pokazala se značajna sistemska toksičnost hidrazina, pogotovo prilikom izloženosti inhalacijom. Ove studije su pokazale da je hidrazin hepatotoksičan, toksičan prema SŽS-u (iako nije opisano nakon oralne primjene), genotoksičan i kancerogen (vidjeti dio 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

karmelozanatrij
voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Neotvoren: 15 tjedana.

Jednom otvoren: odmah upotrijebiti. Lijek se smije koristiti do 16 sati kada se nalazi izvan hladnjaka. Ukloniti neiskorišteni lijek.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C).

Kazetu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ukupna količina od 100 ml gela u PVC vrećici, u tvrdj plasticnoj kazeti za zaštitu, kutija sa sedam kazeta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kazete su samo za jednokratnu uporabu.

Otvorena kazeta ne smije se ponovno koristiti.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Prazne/iskorištene kazete trebaju biti vraćene u ljekarnu radi uništavanja.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie d.o.o.
Strojarska cesta 20
10000 Zagreb
Republika Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-753613005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. listopada 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. svibnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Svibanj, 2019.