# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуодопа 20 mg/ml + 5 mg/ml гел за прилагане в червата

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

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml гел съдържа 20 mg леводопа (levodopa) и 5 mg карбидопа монохидрат (carbidopa monohydrate). 100 ml съдържат 2000 mg леводопа и 500 mg карбидопа монохидрат.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гел за прилагане в червата.

Почти бял до леко жълт гел.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

За лечение на напреднала болест на Паркинсон, повлияваща се от лечение с леводопа, с тежки моторни флуктуации и хиперкинезия или дискинезия, когато с наличните комбинации от антипаркинсонови лекарствени продукти не са постигнати задоволителни резултати.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дуодопа е гел за продължително приложение в червата. За продължителното му въвеждане гелът трябва да се прилага с преносима помпа директно в дуоденума или горния йеюнум с постоянна сонда чрез перкутанна ендоскопска гастростомия с външна транс-абдоминална тръба и вътрешна интестинална тръба. Алтернативно може да се има предвид рентгенографска гастро-йеюностомия, ако по някаква причина перкутанната ендоскопска гастростомия не е подходяща. Поставянето на трансабдоминалния порт и уточняването на дозата трябва да се направи в колаборация с неврологична клиника.

Преди поставянето на постоянна перкутанна ендоскопска гастростомия с йеюнална сонда (PEG-J) трябва да се помисли за временна назодуоденална/назойеюнална сонда, за да се определи дали пациентът се повлиява благоприятно от този метод на лечение. В случаите, когато лекарят прецени, че такава оценка не е необходима, тестването с назо-йеюналната сонда може да се пропусне и лечението да започне направо с поставяне на PEG-J. Дозата трябва да се адаптира до получаване на оптимален клиничен отговор за всеки отделен пациент, което означава увеличаване до максимум на времето на нормалното функциониране (ON-време) през деня чрез свеждане до минимум на броя и продължителността на OFF-епизодите (брадикинезия) и да се намали до минимум ON-времето с инвалидизираща дискинезия. Вижте препоръките в точка ''Дозировка".

Дуодопа трябва да се прилага в началото като монотерапия. При необходимост може едновременно да се приема друг антипаркинсонов лекарствен продукт. За приложението на Дуодопа трябва да се използва само помпата CADD-legacy 1400 (СЕ маркировка). *Едновременно с портативната помпа се доставя и упътване с инструкции за използването й.*

Терапията с Дуодопа с постоянна сонда може да бъде прекъсната по всяко време, като се отстрани сондата и раната се остави да заздравее. След това лечението трябва да бъде продължено с перорални лекарствени продукти, включително леводопа/карбидопа.

*Дозировка:*

Общата дневна доза се състои от три индивидуално определени дози: сутрешна болус доза, продължителна поддържаща доза и допълнителна болус доза, приложена отново след около 16 часа. Терапията обикновено се прилага по време на будния период на пациента. Ако е оправдано от медицинска гледна точка, Дуодопа може да се прилага до 24 часа.

Касетите с лекарството са само за еднократна употреба и не трябва да се прилагат по- продължително от 24 часа, дори ако част от продукта остане неприложен. Отворена касета не се прилага повторно.

До края на времето за съхранение гелът може да промени цвета си до леко жълт. Това не повлиява концентрацията на лекарството или лечението.

Сутрешна доза: Сутрешната болус доза се прилага чрез помпата, за да се достигне бързо нивото на терапевтичната доза (до 10-30 минути). Дозата трябва да се основава на дозата на леводопа от предишната сутрин + обема за запълване на тръбите. Общата сутрешна доза обикновено е 5-10 ml, съответстваща на 100-200 mg леводопа. Общата сутрешна доза не трябва да надхвърля 15 ml (300 mg леводопа).

Продължителна поддържаща доза: Поддържащата доза подлежи на регулиране в стъпки от по 2 mg/час (0,1 ml/час). Дозата трябва да се изчисли според приема на леводопа от предишния ден. Когато се преустанови приложението на допълнителните лекарства, дозата на Дуодопа трябва да се коригира. Продължителната поддържаща доза трябва да се коригира индивидуално. Тя трябва да се поддържа в рамките на 1-10 ml/час (20-200 mg леводопа/час) и обикновено е 2-6 ml/час (40- 120 mg леводопа/час). Максималната препоръчителна дневна доза е 200 ml (вж. точка 4.4). В изключителни случаи може да е необходима по-висока доза.

Пример:

Дневен прием на леводопа като Дуодопа: 1640 mg/ден

Сутрешна болус доза: 140 mg = 7 ml (като се изключи обемът за запълване на чревната тръба) Продължителна поддържаща доза: 1500 mg/ден 1500 mg/ден: 20 mg/ml = 75 ml Дуодопа на ден

Приемът се изчислява за 16 часа: 75 ml/16 часа = 4,7 ml/час.

Допълнителни болус дози: Те трябва да се прилагат при нужда, ако пациентът стане хипокинетичен през деня. Допълнителната доза трябва да се регулира индивидуално, обикновено 0,5-2,0 ml. В редки случаи може да е необходима по-висока доза. Ако нуждата от допълнителни болус дози надвиши 5 на ден, трябва да се увеличи поддържащата доза.

След първоначалното определяне на дозата трябва да се направи фино коригиране на сутрешната болус доза, поддържащата доза и допълнителните болус дози след няколко седмици.

*Мониториране на терапията:* внезапно влошаване на терапевтичния отговор с рецидивиращи моторни флуктуации трябва да предизвика подозрение за изместване на дисталната част на сондата от дуоденума/йеюнума към стомаха. Положението на сондата трябва да бъде установено чрез рентгенография и краят й да бъде върнат под рентгенов контрол в дуоденума/йеюнума.

Специални популации

*Педиатрична популация*

Не съществува релевантно приложение на Дуодопа в педиатричната популация при индикацията напреднала болест на Паркинсон, повлияваща се от леводопа, с тежки моторни флуктуации и хипер-/дискинезия.

*Гериатрична популация*

Има значителен опит от употребата на леводопа/карбидопа при пациенти в старческа възраст. Дозите на всички пациенти, включително на тези от гериатричната популация, се регулират индивидуално чрез титриране.

*Бъбречно/чернодробно увреждане*

Не съществуват проучвания на фармакокинетиката на карбидопа и леводопа при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. Дозирането на Дуодопа се индивидуализира чрез титриране до оптимален ефект (което съответства на индивидуално оптимизираните експозиции на леводопа и карбидопа в плазмата). Поради това потенциалните ефекти на чернодробното и бъбречното увреждане върху експозицията на леводопа и карбидопа индиректно се вземат предвид при титрирането на дозата. При пациенти с тежко бъбречно и чернодробно увреждане титрирането на дозата трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Прекъсване на терапията

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, в случай че се наложи внезапно намаляване на дозата или ако стане необходимо терапията с Дуодопа да се преустанови, особено при пациенти, получаващи антипсихотици, вижте точка 4.4.

В случай на *подозирана или диагностицирана* деменция с понижен праг на объркване помпата на пациента трябва да се управлява само от сестрински персонал или лице, което се грижи за пациента.

Когато касетата ще бъде използвана,тя трябва да се прикрепи към преносимата помпа и системата да се свърже с назо-дуоденалната сонда или дуодено-йеюналната сонда за приложение, както е по дадените инструкции.

## 4.3. Противопоказания

Дуодопа е противопоказан при пациенти с:

* Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
* Тесноъгълна глаукома
* Тежка сърдечна недостатъчност
* Тежка сърдечна аритмия
* Остър инсулт
* Неселективните МАО инхибитори и селективните МАО инхибитори тип А са противопоказани за приложение с Дуодопа. Тези инхибитори трябва да се спрат най-малко две седмици преди началото на лечението с Дуодопа. Дуодопа може да се прилага едновременно с препоръчваната от производителя доза на МАО инхибитор със селективност тип В (например селегилин хидрохлорид) (вж. точка 4.5).
* Състояния, при които адренергичните средства са противопоказани, например феохромоцитом, хипертиреоидизъм и синдром на Cushing.

Тъй като леводопа може да активира малигнен меланом, Дуодопа не трябва да се прилага при пациенти с подозрителни недиагностицирани кожни лезии или анамнеза за меланом.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Няколкото предупреждения и предпазни мерки по-долу се отнасят за генеричните продукти с леводопа и по тази причина също и за Дуодопа.

* Дуодопа не се препоръчва за лечение на лекарство-индуцирани екстрапирамидни реакции.
* Лечението с Дуодопа трябва да се извършва внимателно при пациенти с тежко сърдечно или белодробно заболяване, бронхиална астма, бъбречно, чернодробно или ендокринно заболяване или при анамнеза за пептична язва или конвулсии.
* При пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт с остатъчни предсърдни нодални или камерни аритмии сърдечната функция трябва да се проследява особено внимателно в периода на началното регулиране на дозировката.
* Всички пациенти, лекувани с Дуодопа, трябва да се проследяват внимателно за развитие на промени в психиката, депресия със суицидни тенденции и други сериозни психически промени. Пациенти с минала или налична психоза трябва да бъдат лекувани внимателно.
* Едновременното приложение с антипсихотици, блокиращи допаминовите рецептори, особено D2-рецепторни антагонисти, трябва да се извършва предпазливо, като пациентът трябва да се наблюдава внимателно за загуба на антипаркинсоновия ефект или влошаване на паркинсоновите симптоми, вижте точка 4.5.
* Пациенти с хронична широкоъгълна глаукома могат да се лекуват с Дуодопа с повишено внимание при добър контрол на вътреочното налягане, като пациентът внимателно се следи за промени във вътреочното налягане.
* Дуодопа може да предизвика ортостатична хипотония. Затова Дуодопа трябва да се прилага внимателно при пациенти, приемащи други лекарствени продукти, които могат да причинят ортостатична хипотония, вижте точка 4.5.
* Леводопа се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване при пациенти с болест на Паркинсон и затова трябва да се внимава при шофиране и работа с машини (вж. точка 4.7).
* При рязко прекъсване на антипаркинсонови лекарствени продукти е наблюдаван комплекс от симптоми, наподобяващ невролептичния малигнен синдром (НМС), включващ мускулна ригидност, повишена телесна температура, ментални промени (например ажитация, обърканост, кома) и повишени серумни нива на креатин фосфокиназата. При пациенти с болест на Паркинсон рядко са наблюдавани рабдомиолиза вследствие на невролептичен малигнен синдром или тежки дискинезии. Поради това пациентите трябва да се наблюдават внимателно при внезапно намаление или прекъсване на дозата на комбинациите леводопа/карбидопа, особено пациентите, получаващи антипсихотици. НМС и рабдомиолиза не съобщавани във връзка с Дуодопа.
* Пациентите трябва да се наблюдават редовно за развитие на нарушения на импулсивния контрол. Пациентите и грижещите се за тях лица трябва да са информирани, че поведенчески симптоми на нарушения на импулсивния контрол, включително патологично желание за залагане, повишено либидо и хиперсексуалност, компулсивно харчене или пазаруване, прекомерно и компулсивно хранене, могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични терапии, съдържащи леводопа, включително Дуодопа. Лечението трябва да се преоцени, ако се развият такива симптоми.
* Епидемиологични проучвания са показали, че пациентите с болест на Паркинсон имат по- висок риск от развитие на меланом отколкото общата популация. Не е ясно дали наблюдаваният повишен риск се дължи на болестта на Паркинсон или на други фактори, като приложението на лекарства за лечение на болестта. Поради това пациенти и лекари се съветват да следят редовно за меланом по време на приложението на Дуодопа за която и да е индикация. Най-добре е да се провеждат периодични прегледи на кожата от квалифицирани лица (например дерматолози).
* Ако се налага обща анестезия, лечението с Дуодопа може да продължи толкова дълго, колкото е разрешено на пациента да приема течности и лекарствени продукти през устата. Ако лечението трябва временно да се прекрати, Дуодопа може да се започне отново в същата доза веднага след като се разреши приемане на течности през устата.
* Може да се наложи намаляване на дозата на Дуодопа, за да се избягнат индуцираните от леводопа дискинезии.
* При продължителна терапия с Дуодопа е препоръчително периодично да се изследват чернодробната, хемопоетичната, сърдечно-съдовата и бъбречната функция.
* Дуодопа съдържа хидразин, продукт от разграждането на карбидопа, който може да бъде генотоксичен и възможно канцерогенен. Средната препоръчителна дневна доза на Дуодопа е 100 ml, съдържаща 2 g леводопа и 0,5 g карбидопа. Максималната препоръчителна дневна доза е 200 ml. Това включва хидразин до средна експозиция от 4 mg дневно с максимум от 8 mg дневно. Не е известна клиничната значимост на тази експозиция на хидразин.
* Прекарана хирургична интервенция в горната част на коремната кухина може да доведе до трудности в извършването на гастростомията или йеюностомията.
* Получени са съобщения от клиничните проучвания и наблюдения след пускане на пазара, включващи абсцес, безоар, илеус, ерозии/язви на мястото на имплантиране, чревни хеморагии, чревна исхемия, чревна обструкция, чревна перфорация, инвагинация, панкреатит, перитонит, пневмония (включително аспирационна пневмония), пневмоперитонеум, постоперативни инфекции на раните и сепсис. Безоарите представляват задържани количества от несмилаем материал (като несмилаеми влакна от зеленчуци или плодове) в чревния тракт. Повечето от безоарите остават в стомаха, но могат да останат и в други отдели на чревния тракт. Безоар около върха на йеюналната тръба може да изпълни функцията на начална точка за чревна непроходимост или образуването на инвагинация. Коремната болка може да бъде симптом на изброените усложнения. Някои от тези събития могат да доведат до сериозни последствия, като хирургична интервенция и/или смърт. Пациентите трябва да се съветват да съобщават на лекаря си, ако получат някои от симптомите, свързани с изброените състояния.
* Намалената способност за боравене със системата (помпа и свързване на тръбите) може да доведе до усложнения. При такива пациенти грижещите се за тях лица (например медицински сестри, помощни медицински сестри или близки роднини) трябва да помагат на пациента.
* Внезапно или постепенно влошаване на брадикинезията може да показва запушване на уреда по някаква причина и трябва да бъде разследвано.
* Синдром на нарушената допаминова регулация (Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS) е разстройство, свързано със зависимост, което води до прекомерно използване на продукта, наблюдавано при някои пациенти, лекувани с карбидопа/леводопа. Преди започване на лечение, пациентите и полагащите грижи за тях, трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от развитие на DDS (вж. също точка 4.8).
* Съобщава се за полиневропатия при пациенти, лекувани с леводопа/карбидопа гел за прилагане в червата. Преди започване на лечението пациентите трябва да бъдат оценени за наличие на анамнеза или признаци на полиневропатия и известни рискови фактори, както и периодично след това.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания на взаимодействията с Дуодопа. Изброените по-долу взаимодействия са известни от генеричната комбинация леводопа/карбидопа.

Необходимо е да се внимава при едновременно приложение на Дуодопа със следните лекарствени продукти:

Антихипертензивни средства

Симптоматична ортостатична хипотония е наблюдавана при пациенти, получаващи антихипертензивни медикаменти, когато към терапията им са добавяни комбинации от леводопа и декарбоксилазен инхибитор. Може да се наложи корекция на дозата на антихипертензивното лекарство.

Антидепресанти

Рядко се съобщават нежелани лекарствени реакции, включително хипертония и дискинезия, в резултат на едновременно приложение на трициклични антидепресанти и продукти, съдържащи карбидопа/леводопа.

Антихолинергици

Антихолинергиците могат да действат синергично с леводопа за намаляване на тремора. Въпреки това комбинираното приложение може да обостри абнормните неволеви движения.

Антихолинергиците могат да намалят ефектите на леводопа чрез забавяне на абсорбцията. Може да е необходимо коригиране на дозатана Дуодопа.

Инхибитори на СОМТ (толкапон, ентакапон)

Едновременната употреба на инхибитори на СОМТ (катехол-О-метил трансфераза) и Дуодопа може да увеличи бионаличността на леводопа. Може да се наложи корекция на дозата на Дуодопа.

Други лекарствени продукти

Антагонистите на допаминовите рецептори (някои антипсихотици, например фенотиазини, бутирофенони и рисперидон, и антиеметици, например метоклопрамид), бензодиазепините, изониазид, фенитоин и папаверин могат да намалят терапевтичния ефект на леводопа.

Пациентите, употребяващи тези лекарствени продукти заедно с Дуодопа, трябва да се наблюдават внимателно за загуба на терапевтичен отговор.

Дуодопа може да се прилага едновременно с препоръчителната доза МАО инхибитор, който е селективен за МАО тип В (например селегилин-HCl). Може да се наложи да се намали дозата на леводопа, когато се добавя МАО инхибитор, селективен за тип В.

Едновременното приложение на селегилин и леводопа/карбидопа е свързано със сериозна ортостатична хипотония.

Амантадин има синергичен ефект с леводопа и може да засили, свързаните с леводопа нежелани лекарствени събития. Може да се наложи коригиране на дозата на Дуодопа.

Симпатикомиметиците могат да увеличат сърдечно-съдовите нежелани събития, свързани с леводопа.

Леводопа образува хелат с желязото в гастро-интестиналния тракт, което води до намалена абсорбция на леводопа.

Тъй като леводопа се конкурира с някои аминокиселини, абсорбцията му може да бъде нарушена при пациенти, които са на богата на белтъчини диета.

Ефектът от приложението на антиациди и Дуодопа върху бионаличността на леводопа не е изследван.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Няма данни за приложението на леводопа/карбидопа при бременни жени или данните са ограничени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Дуодопа не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не прилагат контрацепция, освен в случаите, когато ползата за майката превишава риска за плода.

### Кърмене

Леводопа и вероятно метаболитите на леводопа се екскретират в кърмата. Има доказателства, че лактацията се потиска по време на терапия с леводопа.

Не е известно дали карбидопа или метаболитите й се екскретират в кърмата при човека. Проучвания при животни са показали екскреция на карбидопа в майчиното мляко.

Има недостатъчна информация за ефектите на леводопа/карбидопа или техните метаболити при новородени/кърмачета. Кърменето трябва да се прекъсне по време на лечение с Дуодопа.

### Фертилитет

Не са наблюдавани нежелани реакции върху фертилитета при предклинични изпитвания със самостоятелно приложение на карбидопа или леводопа. Проучвания на фертилитета при животни не са провеждани с комбинацията леводопа/карбидопа.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дуодопа може да има значително въздействие върху способността за шофиране и работата с машини. Леводопа и карбидопа могат да предизвикат замайване и ортостатична хипотония. Ето защо е необходимо внимание при шофиране или работа с машини. Пациентите, които се лекуват с Дуодопа и получават сомнолентност и/или епизоди на внезапно заспиване, трябва да се посъветват да се въздържат от шофиране или извършване на дейности, при които нарушеното внимание може да изложи тях или други хора на риск от сериозна травма или смърт (например при работа с машини), докато такива повтарящи се епизоди и сомнолентността не преминат, вижте също точка 4.4.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с лекарството, които се появяват често при Дуодопа, включват гадене и дискинезия.

Нежелани реакции, свързани с уреда и процедурата, които се появяват често при системата на Дуодопа, са коремна болка, усложнения на мястото на имплантиране на уреда, прекомерно разрастване на гранулационна тъкан, еритем на мястото на инцизията, постоперативна инфекция на раната, секретиране след процедурата, болка по време на процедурата и реакция на мястото на процедурата.

Повечето от тези реакции се съобщават рано в проучванията, те са следствие от процедурата по перкутанната ендоскопска гастростомия и настъпват през първите 28 дни.

**Нежелани реакции, съобщавани с Дуодопа**

Безопасността на Дуодопа е сравнявана със стандартната перорална комбинация леводопа/карбидопа (100 mg/25 mg) при общо 71 пациенти с напреднала форма на болест на Паркинсон, които са участвали в рандомизирано, двойно-сляпо с двойно плацебо, активно контролирано проучване с продължителност от 12 седмици.

Допълнителна информация за безопасност е събирана в открито 12-месечно проучване при 354 пациенти с напреднала форма на болестта на Паркинсон и в открити продължения.

Направен е анализ на пациентите, получавали Дуодопа във всички проучвания, независимо от дизайна на проучванията (двойно-слепи или открити), който да позволи обобщаването на нежеланите реакции, свързани с лекарството. Направен е и друг анализ при пациенти, получавали Дуодопа или плацебо гел, подаван през PEG-J, за може да се обобщят свързаните с процедурата и с уреда реакции от всички проучвания, независимо от дизайна им (двойно-слепи или открити).

Нежелани реакции, свързани с лекарството, с процедурата и с уреда, въз основа на честотата на възникване по време на лечението, независимо от определената причинно-следствена връзка, в допълнение към нежеланите реакции, идентифицирани по време на постмаркетинговата употреба на Дуодопа са представени в Таблица 1.

**Таблица 1. Данни за нежеланите реакции от клиничните изпитвания и постмаркетинговия период**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Системо- органен клас по MedDRA** | **Много честиa (≥ 1/10)** | **Честиa (≥ 1/100 до < 1/10)** | **Нечести6 (≥1/1,000 до <1/100)** | **Редкиб (>1/10,000 до <1/1,000)** | **С неизвестна честота от постмаркетинго вия период** |
| Нарушения на кръвта и лимфната система |  | Анемия | Левкопения, тромбоцитопен ия |  |  |
| Нарушения на  имунната система |  |  |  |  | Анафилактична реакция |
| Нарушения на метаболизм а и храненето | Намаление на теглото | Повишение на теглото, Повишено ниво на аминокиселини (повишена метилмалонова киселина), повишен хомоцистеин в кръвта, намален апетит, дефицит на витамин В6, дефицит на витамин В12 |  |  |  |
| Психични нарушения | Тревожност, депресия, безсъние | Абнормни сънища, ажитация, обърканост, халюцинации, импулсивно поведениев, психотични разстройства, пристъпи на заспиване, нарушения на съня | Завършено самоубийство, деменция, дезориентация, еуфорично настроение, страх, увеличено либидо (вж. точка 4.4), кошмари, суицидни опити | Абнормно мислене | Синдром на нарушената допаминова регулация |
| Нарушения на нервната система | Дискинезия, болест на Паркинсон | Замайване, дистония, главоболие, хипоестезия, феномен „on и off’, парестезии, полиневропати я, сомнолентност, синкоп,тремор | Атаксия, конвулсии, нарушения на походката |  |  |
| Очни нарушения |  |  | Закритоъгълна глаукома, блефароспазъм диплопия, исхемична невропатия на очния нерв, замъглено зрение |  |  |
| Сърдечни нарушения |  | Неравномерна сърдечна дейност, | Сърцебиене |  |  |
| Съдови нарушения | Ортостатична хипотония | Хипертония, хипотония, | Флебит |  |  |
| Респиратор ни, гръдни и медиастина лни нарушения |  | Диспнея, отофарингеална болка | Гръдна болка, дисфония | Абнормно дишане |  |
| Стомашно- чревни нарушения | Гадене, запек | Раздуване на корема, диария, сухота в устата, дисгеузия, диспепсия, метеоризъм, повръщане | Хиперсекреция на слюнка | Бруксизъм, обез цветя ване, *на* слюнката, глосодиния, хълцане |  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан |  | Контактен дерматит, хиперхидроза, периферен оток, сърбеж, обрив | Алопеция, еритем, уртикария | Обезцветяване на потта, малигнен меланом (вж. точка 4.4) |  |
| Нарушения на мускуло- скелетната и съединител ната тъкан |  | Мускулни спазми, болка във врата |  |  |  |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища |  | Инконтинеция на урина, задръжка на урина | Хроматурия | Приапизъм |  |
| Общи нарушения и промени на мястото на приложени е |  | Умора, болка, астения | Общо неразположени е |  |  |
| Увреждане, отравяне и процедурни усложнени я | Падане |  |  |  |  |
| **Нежелани реакции, свързани с уреда и процедурата** | | | | | |
| **Системо- органен клас по MedDRA** | **Много честиа (≥ 1/10)** | **Честиa (≥ 1/100 до < 1/10)** | **Нечести6 (≥1/1,000 до <1/100)** | **Редки6 (>1/10,000 до <1/1,000)** | *С* **неизвестна честота от постмаркетинго вия период** |
| Инфекции и инфестации | Следоперативна инфекция на раната | Целулит на мястото на инцизията, инфекция след процедурата | Следоперативе н абсцес |  | Сепсис |
| Стомашно- чревни нарушения | Коремна болка | Коремен дискомфорт, Болка в горните отдели на корема, перитонит, пневмоперитон е-ум | Безоар (вж. точка 4.4), исхемичен колит, гастро-интестинална исхемия, гастро- интестинална обструкция, инвагинация, панкреатит, хеморагия на тънките черва, язва на тънките черва, перфорация на дебелото черво |  | Перфорация на стомаха, гастро- интестинална перфорация, исхемия на тънките черва, перфорация на тънките черва |
| Респираторни, гръдни и медиастина лни нарушения |  | Пневмония/ Аспирационна пневмония |  |  |  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Прекомерно разрастване на гранулационна тъкан |  |  |  |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложени е | Усложнения от поставянето на уредад | Разместване на уреда, Запушване на уреда |  |  |  |
| Наранявани я, отравяния и усложнени я, възникнали в резултат на процедурат а | Еритем на мястото на инцизията, отделяне на секрет след процедурата, болка от процедурата, реакция на мястото на процедурата | Усложнения от гастро- интестиналната стома, болка на мястото на инцизията, постоперативе н илеус, следпроцедурн и усложнения, следпроцедуре н дискомфорт, следпроцедуре н кръвоизлив |  |  |  |

аНЛР, наблюдавани в клиничните изпитвания. Определената честота отразява честотата на нежеланото събитие и не зависи от причинно-следствената връзка, определена от изследователя.

бНЛР, наблюдавани с Дуодопа, при които няма изчисления на честотата. Определената честота се основава на исторически данни за перорално приложение на леводопа/карбидопа.

в Нарушения на импулсивния контрол: патологично залагане, повишено либидо и хиперсексуалност, компулсивно харчене или пазаруване, прекомерно и компулсивно хранене може да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или допаминергични терапии, съдържащи леводопа, включително Дуодопа (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

гСиндром на нарушена допаминова регулация (DDS) е разстройство, свързано със зависимост, наблюдавано при някои пациенти, лекувани с карбидопа/леводопа. Засегнатите пациенти показват компулсивен модел на злоупотреба с допаминергични лекарства в дози, над подходящите за овладяване на моторните симптоми, които в някои случаи може да доведат до тежка дискинезия (вж. също точка 4.4).

дУсложнението от уреда е нежелана реакция, често съобщавана както за назо-йеюналната сонда, така и за PEG-J. Тази нежелана реакция се съобщава заедно с 1 или повече от следните нежелани реакции от страна на назо-йеюналната сонда: орофарингеална болка, раздуване на корема, коремна болка, коремен дискомфорт, болка, дразнене в гърлото, стомашно-чревно нараняване, езофагеален кръвоизлив, тревожност, дисфагия и повръщане. При PEG-J тази нежелана реакция се съобщава заедно с 1 или повече от следните нежелани реакции: коремна болка, коремен дискомфорт, раздуване на корема, метеоризъм или пневмоперитонеум. Други несериозни реакции, които се съобщават с усложнения от поставянето на уреда, включват коремен дискомфорт, коремна болка в горните отдели на корема, дуоденална язва, кръвоизлив от дуоденална язва, ерозивен дуоденит, ерозивен гастрит, кръвоизлив от стомашно-чревния тракт, перитонит, пневмоперитонеум, язва на тънките черва.

Разместването на интестиналната тръба назад към стомаха или обструкция на уреда води до подновяване на моторните флуктуации.

Следните допълнителни нежелани реакции (изброени по предпочитани термини по MedDRA) са наблюдавани при перорално приложение на леводопа/карбидопа и могат да се появят и при Дуодопа.

**Таблица 2. Нежелани реакции, наблюдавани при перорално приложение на леводопа/карбидопа**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системо-органен клас по MedDRA** | **Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)** | **Много редки (<1/10 000)** |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Хемолитична анемия | Агранулоцитоза |
| Нарушения на нервната система | Тризмус, малигнен невролептичен синдром (вж. точка 4.4) |  |
| Очни нарушения | Синдром на Horner Мидриаза Окулогирни кризи |  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Ангиоедем  Пурпура на Henoch- Schonlein |  |

*Лабораторни стойности:* При лечение с леводопа/карбидопа са наблюдавани следните отклонения в лабораторните показатели и поради това трябва да се имат предвид при терапията на пациентите с Дуодопа: повишени нива на уреен азот, алкалната фосфатаза, S-AST, S-ALT, LDH, билирубина, кръвната захар, креатинина, пикочната киселина и положителен тест на Coomb и намалени стойности на хемоглобин и хематокрит. Съобщава се за левкоцити, бактерии и кръв в урината. Леводопа/карбидола и съответно Дуодопа могат да причинят фалшиво положителни резултати при използване на тест-лентички за отчитане на кетони в урината; тази реакция не се променя при нагряване на уринната проба. Използването на глкжозооксидазни методи може да даде фалшиво-отрицателни резултати за глюкозурия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата,

София 1303, ул.,Дамян Груев“ №8, тел.+359 2 8903417, [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Най-изявените клинични симптоми на предозиране с леводопа/карбидопа са дистония и дискинезия. Блефароспазмът може да бъде ранен белег на предозиране.

Терапията на острото предозиране с Дуодопа като цяло е същата като тази при остро предозиране с леводопа. Пиридоксин обаче няма ефект върху обръщането на действието на Дуодопа.

Необходимо е електрокардиографско мониториране и внимателно наблюдение на пациента за развитие на сърдечни аритмии. При необходимост трябва да се приложи подходяща антиаритмична терапия. Трябва да се отчете и възможността пациентът да е приел и други лекарствени продукти едновременно с Дуодопа. До момента няма съобщения за приложението на диализа, затова не е известно дали то е от полза при лечението на предозирането.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипаркинсонови лекарства, леводопа и инхибитор на

декарбоксилазата, АТС код: N04BA02.

Механизъм на действие:

Дуодопа е комбинация от леводопа и карбидопа (в съотношение 4:1) под формата на гел за постоянна интестинална инфузия при напреднала болест на Паркинсон с тежки моторни флуктуации и хипер-/дискинезия. Леводопа е метаболитен прекурсор на допамина, който облекчава симптомите на болестта на Паркинсон след декарбоксилиране до допамин в мозъка. Карбидопа, който не преминава кръвно-мозъчната бариера, инхибира екстрацеребралното декарбоксилиране на леводопа, което означава, че по-голямо количество леводопа може да бъде транспортирано до мозъка и трансформирано в допамин. Без едновременния прием на карбидопа биха били необходими значително по-големи количества леводопа, за да се постигне желаният ефект. Интестиналната инфузия на индивидуализирани дози Дуодопа поддържа плазмените концентрации на леводопа на постоянни нива в индивидуалните терапевтични прозорци.

Фармакодинамични ефекти:

Интестиналната терапия с Дуодопа намалява моторните флуктуации и намалява "off" времето при пациентите с напреднала болест на Паркинсон, които са получавали лечение с таблетки леводопа/инхибитор на декарбоксилазата в продължение на много години. Моторните флуктуации и хипер- /дискинезиите се намаляват благодарение на факта, че плазмените концентрации на леводопа варират в по-малка степен, отколкото при перорално приложение на карбидопа/леводопа, което позволява лечение в тесен терапевтичен прозорец. Терапевтичните ефекти върху моторните флуктуации и хипер-/дискинезиите често се постигат в първия ден на лечение.

Клинична ефикасност и безопасност:

Ефикасността на Дуодопа се потвърждава от две 12-седмични, рандомизирани, двойно-слепи с двойно плацебо, многоцентрови проучвания фаза 3 с активни контроли, с паралелни групи и с идентичен дизайн за оценка на ефикасността, безопасността и поносимостта на Дуодопа спрямо леводопа/карбидопа 100/25 mg таблетки. Проучванията са проведени при пациенти с напреднала болест на Паркинсон, които се повлияват от леводопа, с персистиращи моторни флуктуации въпреки оптимизираната перорална терапия с леводопа/карбидопа и други налични антипаркинсонови лекарства. Включени са общо 71 пациенти. Резултатите от двете проучвания са комбинирани и е извършен един общ анализ.

Първичната крайна точка за ефикасност, промяна в нормализираното „Off ‘ време (от изходно ниво до крайната точка), базирана на данни от Дневника при болестта на Паркинсон (Parkinson’s Disease Diary©) и при използване на последното наблюдение показва статистически значима средна разлика в най-малките квадрати (LS) в полза на групата на лечение с Дуодопа (Таблица 3).

Резултатите от първичните крайни точки са подкрепени с анализ чрез смесен модел на многократни измервания (Mixed Model Repeated Measures - MMRM), който изследва промяната от изходното ниво до всяко посещение в проучването след изходното ниво. Този анализ на „Off‘ времето показва статистически значимо по-голямо подобрение в групата с Дуодопа в сравнение с групата с перорален прием на LC на седмица 4 и е доказано, че това подобрение е статистически значимо на седмици 8, 10 и 12.

Тази промяна в „Off‘ времето е свързана със статистически значима средна разлика на LS от изходното ниво на средното дневно нормализирано „Оп“ време без проблемни дискинезии между групата на лечение с Дуодопа и групата за активен контрол, според данните от Дневника при болестта на Паркинсон. Изходните стойности са събирани три дни преди рандомизацията и 28 дни след стандартизирането на пероралната терапия.

**Таблица 3. Промяна на „Off“ времето и „Оп“ времето без проблемна дискинезия от изходното ниво до крайната точка**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група на лечение** | **N** | **Изходно средно (SD) (часове)** | **Крайна точка (SD) (часове)** | **Средни LS (SE) на промяната (часове)** | **Средни LS (SE) на разликата (часове)** | ***Р стойно cm*** |
| **Първично измерване** | | | | | | |
| **„Off“ време** | | | | | | |
| Активна контролаа | 31 | 6,90 (2,06) | 4,95  (2,04) | -2,14(0,66) |  |  |
| Дуодопа | 35 | 6,32(1,72) | 3,05 (2,52) | -4,04 (0,65) | -1,91 (0,57) | 0,0015 |
| **Вторично измерване** | | | | | | |
| **„Оп“ време без проблемни дискинезии** | | | | | | |
| Активна контрола | 31 | 8,04 (2,09) | 9,92  (2,62) | 2,24 (0,76) |  |  |
| Дуодопа | 35 | 8,70 (2,01) | 11,95 (2,67) | 4,11 (0,75) | 1,86 (0,65) | 0,0059 |

SD - стандартно отклонение; SE- стандартна грешка

аАктивна контрола, перорално приложение на леводопа/карбидопа 100/25 mg таблетки

Анализите на другите вторични крайни точки за ефикасност по реда на йерархичната процедура на тестване показват статистически значими резултати за Дуодопа в сравнение с пероралната комбинация леводопа/карбидопа според Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) Summary Index (индекс, свързан c качеството на живот при при Паркинсон), скора от Clinical Global Impression (CGI-I) и скора от Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) Part II (Activities of Daily Living (ADL)). Обобщеният индекс PDQ-39 показва намаление от изходното ниво от 10,9 точки на седмица 12. Другите вторични крайни точки, скорът от UPDRS Part III, EQ-5D Summary Index и общият скор от ZBI не достигат статистическата значимост въз основа на йерархичната процедура на тестване.

Проведено е едно открито, многоцентрово проучване фаза 3 с едно рамо за оценка на безопасността и поносимостта на Дуодопа при продължително лечение (над 12 месеца) при 354 пациенти. Таргетната популация са пациенти, повлияващи се от лечение с леводопа, с напреднала болест на Паркинсон и моторни флуктуации въпреки оптимизираното лечение с наличните лекарства. Средното дневно нормализирано „Off ‘ време се променя с - 4,44 часа от изходното ниво до крайната точка (6,77 часа на изходно ниво и 2,32 часа в крайната точка) със съответно повишение на „Оп“ времето от 4,8 часа без дискинезия.

Проведено е открито, рандомизирано, многоцентрово проучване фаза три за оценка на ефекта на Дуодопа върху дискинезия в сравнение с оптимизирано медицинско лечение (ОМЛ) в продължение на 12 седмици при 61 пациенти. Целевата популация са повлияващи се от лечение с леводопа пациенти с напреднала болест на Паркинсон и моторни флуктуации, неадекватно контролирани с оптимизирано медицинско лечение, и с изходен общ скор от Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) >30. Промяната от изходното ниво до седмица 12 на общия скор от UDysRS (първична крайна точка за ефикасност) демонстрира статистически значима средна промяна по метода на най-малките квадрати (-15,05; Р < 0,0001) в полза на групата с лечение с Дуодопав сравнение с групата с оптимизирано медицинско лечение. Анализът на вторичните крайни точки за ефикасност с използване на тестова процедура с фиксирана последователност демонстрира статистически значими резултати в полза на Дуодопа в сравнение с оптимизирано медицинско лечение за „On“ времето без проблемна дискинезия според измереното чрез Дневника при болестта на Паркинсон, за обобщения индекс на Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ 8), скора от Clinical Global Impression Change (CGI C), скора от Unified Parkinson's Disease Rating (UPDRS) Part II, и за „Off4 времето според измереното чрез Дневника при болестта на Паркинсон. Скорът от UPDRS Part III не постига статистическа значимост.

Педиатрична популация

Безопасността на Дуодопа при пациенти под 18 години не е установена и употребата на продукта при лица под 18 години не се препоръчва.

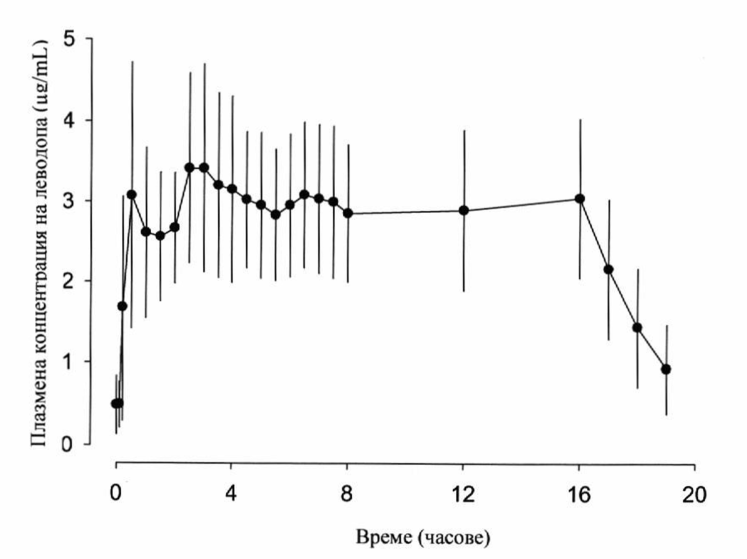
## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Дуодопа се прилага чрез сонда, поставена директно в дуоденума или йеюнума. Леводопа се резорбира бързо и ефективно от червата чрез транспортна система за аминокиселини с висок капацитет. Съобщава се за абсолютна бионаличност на леводопа от перорални таблетки с незабавно освобождаване леводопа/карбидопа от 84-99 %. Кръстосан популационен фармакокинетичен анализ показва, че Дуодопа има сравнима бионаличност с пероралните леводопа/карбидопа (100/25 mg таблетки).

В едно проучване фаза 1 след интрайеюнално приложение на Дуодопа бързо се достигат терапевтични плазмени нива на леводопа, като се поддържат постоянни нива по време на инфузията. След завършване на инфузията нивата на леводопа спадат бързо (Фигура 1). Интраиндивидуалната вариабилност на плазмените концентрации на леводопа и карбидопа от час 2 до час 16 след началото на инфузията е ниска (13 %).

**Фигура 1. Плазмени концентрации (средно ± стандартно отклонение) в сравнение с времевия профил на леводопа при 16-часова инфузия на Дуодопа**



В едно двойно-сляпо проучване фаза 3 с активна контрола на Дуодопа интраиндивидуалната вариабилност на плазмените концентрации на леводопа и карбидопа е по-ниска при пациентите, лекувани с Дуодопа (21 %), отколкото при пациентите, лекувани с перорални капсулирани таблетки леводопа/карбидопа 100/25 mg (67 %).

### Разпределение

Леводопа се въвежда едновременно с карбидопа, инхибитор на декарбоксилазата, който увеличава бионаличността и намалява клирънса на леводопа. Клирънсът и обемът на разпределение за леводопа са съответно 0,3 1/h/kg и 0,9-1,6 1/h/kg, когато се прилага заедно с инхибитор на декарбоксилазата. Коефициентът на разпределение на леводопа между еритроцитите и плазмата е около 1. Леводопа се свързва в незначителна степен с плазмените протеини (около 10 %-30 %). Леводопа се транспортира в мозъка от пренасящ механизъм за големи неутрални аминокиселини.

Карбидопа се свързва в около 36 % с плазмените протеини. Карбидопа не преминава кръвно- мозъчната бариера.

### Биотрансформация и елиминиране

Когато се прилага с карбидопа, елиминационният полуживот на леводопа е около 1,5 часа. Леводопа се метаболизира напълно и образуваните метаболити се екскретират главно с урината. Известни са 4 метаболитни пътя, но леводопа се елиминира главно през метаболизиране от ароматната аминокиселинна декарбоксилаза (AAAD) и катехол-О-метил трансферазата (СОМТ). Другите пътища са трансаминиране и оксидиране. Декарбоксилирането на леводопа до допамин от AAAD е главният ензимен път, когато не се прилага ензимен инхибитор. Когато леводопа се приема едновременно с карбидопа, ензимът декарбоксилаза се инхибира, така че метаболизмът чрез катехол-О-метил трансферазата (СОМТ) остава доминиращият метаболитен път. При О- метилирането на леводопа от СОМТ се образува З-О-метилдопа.

Карбидопа се метаболизира до два главни метаболита (а-метил-З-метокси-4- хидроксифенилпропионова киселина и а-метил-3,4-дихидроксифенилпропионова киселина). Тези два метаболита се елиминират предимно с урината в непроменен вид или като глюкуронидни конюгати. Непроменената карбидопа е около 30 % от общата уринна екскреция. Елиминационният полуживот на карбидопа е около 2 часа.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Намаляването на флуктуациите на плазмената концентрация на леводопа води до намаление и на флуктуациите в терапевтичния отговор. Необходимата доза леводопа варира значително при напреднала болест на Паркинсон, като е важно, че дозата се регулира индивидуално в зависимост от клиничния отговор. Не е наблюдавано развитието на толеранс при терапия с Дуодопа.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. При проучвания на репродуктивната токсичност леводопа и комбинацията карбидопа/леводопа предизвиква висцерални и скелетни малформации при зайци.

Хидразин е продукт от разграждането на карбидопа. В изследвания при животни хидразин е показал забележима системна токсичност, особено при инхалаторна експозиция. В тези проучвания се съобщава, че хидразин е хепатотоксичен, има токсичност за ЦНС (въпреки че не е описана след перорално приложение) и е генотоксичен, както и канцерогенен (вж. точка 4.4).

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG,

Mainzer StraBe 81

65189 Wiesbaden

Германия

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060683

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29 ноември 2006 г.

Дата на последно подновяване: 08 юли 2019 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА