

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Duodopa SC 240 mg/ml + 12 mg/ml infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje 240 mg foslevodopy a 12 mg foskarbidopy.

10 ml obsahuje 2400 mg foslevodopy a 120 mg foskarbidopy.

Foslevodopa a foskarbidopa sú proliečivá ekvivalentné približne 170 mg levodopy a 9 mg karbidopy na 1 ml.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Duodopa SC obsahuje približne 1,84 mmol (42,4 mg) sodíka na ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok (infúzia).

Duodopa SC je číry až mierne opaleskujúci roztok v sklenenej injekčnej liekovke. Roztok nemá obsahovať žiadne častice. Duodopa SC môže byť bezfarebná, žltá až hnedá a môže mať fialový alebo červený odtieň. Farebné varianty sa očakávajú a nemajú vplyv na kvalitu lieku. Roztok môže po prepichnutí zátky injekčnej liekovky alebo v injekčnej striekačke stmavnúť.

Hodnota pH je približne 7,4. Osmolalita je približne 2200 až 2500 mOsmol/kg, ale môže sa pohybovať až do 2700 mOsmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba pokročilej na levodopu reagujúcej Parkinsonovej choroby s ťažkými motorickými fluktuáciami a hyperkinézou alebo dyskinézou, ak liečba dostupnou kombináciou antiparkinsoník nevedla k uspokojivým výsledkom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Duodopa SC sa podáva ako kontinuálna subkutánna infúzia, 24 hodín denne.

Odporúčaná počiatočná rýchlosť infúzie Duodopy SC sa určí prepočítaním denného príjmu levodopy na ekvivalenty levodopy (LE) a následným zvýšením, aby sa zohľadnilo 24-hodinové podávanie (pozri Začatie liečby). Dávka sa má nastaviť na dosiahnutie optimálnej klinickej odpovede, čím sa maximalizuje funkčná „On“ perióda a minimalizuje sa počet a trvanie „Off“ epizód a „On“ epizód s obťažujúcou dyskinézou. Maximálna odporúčaná denná dávka foslevodopy je 6000 mg (alebo 25 ml Duodopy SC denne, čo zodpovedá približne 4260 mg levodopy denne).

Duodopa SC nahrádza lieky obsahujúce levodopu a inhibítory katechol-O-metyltransferázy (COMT). Ak je potrebné, môžu sa súbežne užívať aj iné skupiny liekov na Parkinsonovu chorobu.

### Začatie liečby

Pacienti vybraní na liečbu Duodopou SC majú byť schopní pochopiť a používať aplikačný systém sami alebo s pomocou opatrovateľa.

Pacienti majú byť zaškolení o správnom používaní Duodopy SC a aplikačného systému (pozri Spôsob podávania) pred začatím liečby Duodopou SC a podľa potreby aj neskôr.

Na začatie liečby Duodopou SC sú potrebné tri kroky.

- Krok 1: Vypočítajte LE na základe liekov obsahujúcich levodopu používaných počas bdelosti pacienta.
- Krok 2: Určíte rýchlosť infúzie Duodopy SC za hodinu.
- Krok 3: Určíte objem nasycovacej dávky.

Krok 1: Vypočítajte LE na základe liekov obsahujúcich levodopu používaných počas bdelosti pacienta.

Množstvo levodopy zo všetkých liekových foriem obsahujúcich levodopu používaných počas dňa (zvyčajne 16 hodín/deň) sa má prepočítať na LE pomocou vhodného multiplikačného koeficientu z tabuľky 1 a potom sčítať. Pri tomto výpočte berte do úvahy len levodopu a inhibítory COMT. Do tohto výpočtu nezahrňajte mimoriadnu (záchrannú) dávku levodopy ani iné antiparkinsonické lieky alebo liečbu, vrátane liekov užívaných mimo času bdelosti (napr. nočné dávkovanie). Ak sa akékoľvek inhibítory COMT použijú v priebehu 24 hodín, bez ohľadu na dávku inhibítora COMT, je potrebné použiť korekčný koeficient na vynásobenie súčtu LE, ako je uvedené v tabuľke 1.

### **Tabuľka 1. Výpočet ekvivalentov levodopy (LE)**

Lieková forma levodopy	Multiplikačný koeficient dávky
Okamžité uvoľňovanie vrátane enterálnej suspenzie	<b>1</b>
S postupným uvoľňovaním, riadeným uvoľňovaním alebo predĺženým uvoľňovaním <sup>a</sup>	<b>0,75</b>
V prípade používania akéhokoľvek inhibítora COMT, vynásobte súčet LE vypočítaného ako je uvedené vyššie koeficientom <b>1,33<sup>a</sup></b>	
<sup>a</sup> Levodopa obsiahnutá v kombinovaných liekoch obsahujúcich LD/CD/COMT-inhibitor sa počíta ako lieková forma s okamžitým uvoľňovaním a je potrebné ju pridať k LE zo všetkých ostatných zdrojov levodopy predtým, ako sa súčet vynásobí korekčným koeficientom pre COMT-inhibítory (t. j. nepoužiť korekčný koeficient COMT na jednotlivé LE). CD = karbidopa; LD = levodopa; COMT = katechol-O-metyltransferáza; LE = ekvivalenty levodopy.	

Krok 2: Určíte rýchlosť infúzie Duodopy SC za hodinu.

V tabuľke 2 nájdete odporúčané počiatočné rýchlosti infúzie Duodopy SC na základe LE vypočítaného v Kroku 1.

Hodinová rýchlosť infúzie pre Duodopu SC v tabuľke 2 je založená na pacientovom príjme LE počas typického 16-hodinového času bdelosti (LE<sub>16</sub>).

Ak bol LE určený v Kroku 1 založený na čase bdelosti buď dlhšom alebo kratšom ako 16 hodín, LE sa má upraviť na 16-hodinový interval. Ak chcete LE upraviť na 16-hodinovú dobu, použite LE vypočítaný v Kroku 1, vydeľte ho počtom hodín, počas ktorých je pacient zvyčajne bdelý, a potom vynásobte 16. Potom si pozrite tabuľku 2 pre odporúčané počiatočné rýchlosti infúzie pre Duodopu

SC. Alternatívou je výpočet počiatkovej hodinovej rýchlosti infúzie podľa vzorca uvedeného pod tabuľkou 2, kde X je počet hodín bdelosti pacienta/deň.

Hodinovú rýchlosť infúzie určenú v tomto kroku je potrebné zadať ako Základnú rýchlosť infúzie pri programovaní pumpy (podrobnosti nájdete v návode na použitie pumpy).

**Tabuľka 2. Odporúčaná počiatková hodinová rýchlosť infúzie Duodopy SC**

<b>LE<sub>16</sub> (LE zo všetkých perorálnych liekov obsahujúcich LD užívaných počas 16 hodinovej doby bdelosti (mg))</b>	<b>Odporúčaná počiatková hodinová rýchlosť infúzie Duodopy SC (ml/hod)<sup>a</sup> podávaná počas 24 hodín</b>
< 400	0,15
400 – 499	0,15 – 0,17
500 – 599	0,17 – 0,20
600 – 699	0,20 – 0,24
700 – 799	0,24 – 0,27
800 – 899	0,27 – 0,30
900 – 999	0,30 – 0,34
1 000 – 1 099	0,34 – 0,37
1 100 – 1 199	0,37 – 0,40
1 200 – 1 299	0,40 – 0,44
1 300 – 1 399	0,44 – 0,47
1 400 – 1 499	0,47 – 0,51
1 500 – 1 599	0,51 – 0,54
1 600 – 1 699	0,54 – 0,57
1 700 – 1 799	0,57 – 0,61
1 800 – 1 899	0,61 – 0,64
1 900 – 1 999	0,64 – 0,68
2 000 – 2 099	0,68 – 0,71
2 100 – 2 199	0,71 – 0,74
2 200 – 2 299	0,74 – 0,78
2 300 – 2 399	0,78 – 0,81
2 400 – 2 499	0,81 – 0,84
2 500 – 2 599	0,84 – 0,88
2 600 – 2 699	0,88 – 0,91
2 700 – 2 799	0,91 – 0,94
2 800 – 2 899	0,94 – 0,98
2 900 – 2 999	0,98 – 1,01

<b>LE<sub>16</sub> (LE zo všetkých perorálnych liekov obsahujúcich LD užívaných počas 16 hodinovej doby bdlosti (mg))</b>	<b>Odporúčaná počiatočná hodinová rýchlosť infúzie Duodopy SC (ml/hod)<sup>a</sup> podávaná počas 24 hodín</b>
3 000 – 3 099	1,01 – 1,04
> 3 100	1,04

<sup>a</sup>Hodinovú rýchlosť infúzie možno vypočítať pomocou vzorca nižšie, kde X je počet hodín bdlosti pacienta použitý na určenie LE (napr. X = 16 v tabuľke vyššie).

Hodinová rýchlosť infúzie (ml/hod) =  $[(LE \cdot 0,92 \cdot 1,41)240]X$

Predpoklady použité na určenie „Odporúčanej počiatočnej hodinovej rýchlosti infúzie Duodopy SC“:

- Celkový denný LE počas 16 hodín sa zvýši o 50 %, aby sa zohľadnilo 24-hodinové dávkovanie.
- Subkutánna foslevodopa je o 8 % biologicky dostupnejšia ako enterálne absorbovaná levodopa.
- Pomer molekulovej hmotnosti medzi foslevodopou a levodopou je 1,41:1.
- Jeden mililiter Duodopy SC obsahuje 240 mg foslevodopy a 12 mg foskarbidopy.
- Väčšina pacientov s Parkinsonovou chorobou sa lieči perorálnymi liekmi na Parkinsonovu chorobu počas bdlosti (zvyčajne 16-hodinová denná liečba), akonáhle sa vypočíta množstvo foslevodopy potrebnej na 16-hodinové obdobie, vydeli sa 240 mg, aby sa určil počet mililitrov potrebných počas 16-hodinového obdobia a potom sa rozdelí na 16 hodín, aby sa stanovila hodinová rýchlosť infúzie.

LE = ekvivalenty levodopy; LD = levodopa.

### 3. krok: Určíte objem nasycovacej dávky.

Nasycovacia dávka sa môže podať bezprostredne pred začiatkom hodinovej infúzie, aby sa rýchlo dosiahla symptomatická kontrola pri začatí liečby Duodopou SC v stave „Off“ (alebo ak bola pumpa vypnutá dlhšie ako 3 hodiny). Nasycovacie dávky sa môžu podávať buď pumpou, alebo pomocou perorálnych tabliet s obsahom karbidopy a levodopy s okamžitým uvoľňovaním.

Tabuľka 3 uvádza odporúčaný objem nasycovacej dávky (ml) Duodopy SC, ktorý sa má naprogramovať do pumpy (podrobnosti nájdete v návode na použitie pumpy), a zodpovedajúce množstvo levodopy s okamžitým uvoľňovaním (mg), bez ohľadu na súbežne podávaný periférny inhibítor DOPA dekarboxylázy (napr. karbidopa, benserazid).

### **Tabuľka 3. Stanovenie objemu Duodopy SC odporúčaného pre nasycováciu dávku**

<b>Odporúčaný objem nasycovacej dávky (ml), ktorý sa má naprogramovať do pumpy</b>	<b>Približné zodpovedajúce množstvo levodopy (mg)</b>
0,6	100
0,9 – 1,2	150 – 200
1,5 – 1,8	250 – 300
2,0	350

0,1 ml Duodopy SC obsahuje 24 mg foslevodopy (čo zodpovedá približne 17 mg levodopy). Pumpa je schopná podať nasycováciu dávku v rozsahu od 0,1 ml do maximálne 3,0 ml v prírastkoch po 0,1 ml.

### Optimalizácia a udržovanie

Zdravotnícky pracovník môže upraviť počiatočnú hodinovú rýchlosť infúzie tak, aby sa u pacienta dosiahla optimálna klinická odpoveď. Hodinová rýchlosť infúzie sa má udržovať nepretržite počas 24-hodinovej dennej infúzie. V prípade potreby môže zdravotnícky pracovník naprogramovať a povoliť 2 alternatívne hodinové rýchlosti infúzie (Nízka/Vysoká). Všetky rýchlosti infúzie možno upravovať v prírastkoch po 0,01 ml/hod (čo zodpovedá približne 1,7 mg levodopy/hodinu) a nemali by prekročiť 1,04 ml/hod (alebo približne 4260 mg levodopy denne [6000 mg foslevodopy za deň]). Pumpa má prístup ku konfigurácii dávky zaistený, aby pacient nemohol meniť vopred naprogramovaný prietok alebo funkciu „Extra dávka“.

Duodopa SC sa môže používať samostatne alebo v prípade potreby súbežne s inými liekmi na Parkinsonovu chorobu, na základe posúdenia lekára. Počas infúzie Duodopy SC sa môže zväziť zníženie iných súbežne podávaných liekov na Parkinsonovu chorobu s následnou úpravou dávkovania Duodopy SC. Súbežné používanie Duodopy SC s inými liekmi obsahujúcimi levodopu alebo s liekmi, ktoré významne regulujú hladiny synaptického dopamínu (ako sú inhibítory COMT) sa neskúmalo.

### Alternatívny prietok

Pumpa umožňuje naprogramovať pre pacienta 2 alternatívne možnosti rýchlosti infúzie (Nízka/Vysoká). Alternatívne rýchlosti infúzie musí povoliť a vopred naprogramovať lekár a pacienti si ich môžu zvoliť tak, aby sa zohľadnili zmeny funkčnej potreby, napr. zníženie dávky v noci alebo zvýšenie dávky pri dlhotrvajúcej intenzívnej aktivite (podrobnosti nájdete v návode na použitie pumpy).

### Extra dávky

Ak lekár povolí, pacienti si môžu sami podať ďalšiu dávku na zvládnutie akútnych symptómov fázy „Off“ počas kontinuálnej infúzie. Objem Extra dávky je možné zvoliť z 5 možností (pozri tabuľku 4). Funkcia „Extra dávka“ je obmedzená na maximálne 1 extra dávku za hodinu. Ak pacient použije 5 alebo viac extra dávok počas 24-hodinovej dennej doby liečby, má sa zväziť úprava Základnej Rýchlosti Infúzie. Možnosť aktivácie tejto funkcie, ako aj minimálny čas potrebný medzi jednotlivými extra dávkami, určuje zdravotnícky pracovník a pacient ich nemôže zmeniť (podrobnosti o programovaní funkcie „Extra dávka“ nájdete v návode na použitie pumpy).

### **Tabuľka 4. Možnosť extra dávky pre Duodopa SC**

<b>Objem Duodopy SC (ml)</b>	<b>Ekvivalenty levodopy (mg)</b>
0,10	17
0,15	25,5
0,20	34
0,25	42,5
0,30	51

### Spôsob podávania

Duodopa SC sa podáva subkutánne, najlepšie do brucha, vyhýbajúc sa oblasti s polomerom 5 cm od pupka. Pri príprave a podávaní tohto lieku používajte aseptickú techniku. Infúzna súprava (kanyla) môže zostať na mieste až 3 dni, ak sa liek podáva nepretržite. Minimálne každé 3 dni miesto infúzie zmeňte a použite novú infúznú súpravu. Odporúča sa, aby boli nové miesta infúzie aspoň 2,5 cm od miest použitých počas predchádzajúcich 12 dní. Duodopa SC sa nemá podávať infúziou do oblastí, kde je miesto citlivé, podliate, začervenané alebo tvrdé na dotyk. Na podanie Duodopy SC sa má použiť iba pumpa Vyafuser (podrobnosti nájdete v návode na použitie pumpy) a vhodné sterilné jednorazové infúzne komponenty (striekačka, infúzna súprava a adaptér na injekčnú liekovku). Pacienti majú byť zaškolení o správnom používaní Duodopy SC a aplikačného systému (pumpa, injekčná liekovka, adaptér na injekčnú liekovku, injekčná striekačka, infúzna súprava, príslušenstvo na

prenášanie, nabíjateľná batéria a nabíjačka) pred začatím liečby Duodopou SC a podľa potreby aj neskôr.

Vo farmakokinetickej skríženej štúdií malo podávanie Duodopy SC do ramena a stehna takmer ekvivalentnú expozíciu v porovnaní s bruchom (pozri časť 5.2 Absorpcia). Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť podávania do ramena a stehna sa nehodnotila.

Liek sa má uchovávať a manipulovať s ním tak, ako je opísané v časti 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie. Injekčné liekovky sú len na jednorazové použitie. Po prenesení obsahu injekčnej liekovky do injekčnej striekačky sa má obsah injekčnej striekačky podať do 24 hodín. Použité liekovky a injekčné striekačky sa majú zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Injekčné striekačky sa musia zlikvidovať, aj keď v nich zostane zvyšok lieku, a to podľa pokynov lekára (pozri časť 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu).

### Prerušenie liečby

Vo všeobecnosti sa treba vyhnúť náhlemu prerušeniu alebo rýchlemu zníženiu dávky Duodopy SC bez podania alternatívnej dopaminergnej liečby (pozri časť 4.4).

Podávanie Duodopy SC možno na krátky čas prerušiť bez ďalších opatrení, napríklad keď sa pacient sprchuje. Pri prerušení dlhšom ako 1 hodina sa má použiť nová infúzna súprava (hadička a kanylá) a treba zmeniť miesto infúzie. Ak bola infúzia prerušená na viac ako 3 hodiny, pacient si môže podať nasycovaciu dávku aj sám, ak to umožní jeho lekár, aby sa rýchlo obnovila kontrola symptómov.

Ak sa liečba Duodopou SC preruší na dlhší čas (> 24 hodín) alebo sa natrvalo ukončí, lekár má určiť vhodnú alternatívnu dopaminergnú liečbu (napr. perorálna levodopa/karbidopa). Liečba Duodopou SC sa môže kedykoľvek obnoviť podľa pokynov pre začatie liečby Duodopou SC (pozri časť 4.2 Začiatok liečby).

### Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetika Duodopy SC nebola hodnotená v žiadnej osobitnej skupine pacientov. Duodopa SC je určená na použitie u pacientov s Parkinsonovou chorobou, ktorí už užívajú stabilnú dávku perorálnej levodopy. Rozdiely v expozícii sa nepovažujú za klinicky významné, pretože Duodopa SC je optimalizovaná, keď pacienti s liečbou začínajú. Preto sa neočakáva, že kovariátne účinky ovplyvnia klinickú účinnosť alebo bezpečnosť. Ďalšie informácie o farmakokinetike levodopy a karbidopy v špeciálnych skupinách pacientov nájdete v časti 5.2.

## **4.3 Kontraindikácie**

Duodopa SC je kontraindikovaná u pacientov s/so:

- precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- glaukómom s uzavretým uhlom;
- závažným srdcovým zlyhaním;
- akútnou cievnu mozgovou príhodou;
- závažnou srdcovou arytmiou;
- použitie neselektívnych inhibítorov MAO a selektívnych inhibítorov MAO typu A je pri súbežnom použití Duodopy SC kontraindikované. Podávanie týchto inhibítorov sa musí prerušiť minimálne dva týždne pred začatím liečby Duodopou SC. Duodopa SC sa môže podávať súbežne so selektívnymi inhibítormi MAO typu B v dávkach odporúčaných výrobcom (napr. selegilín HCl) (pozri časť 4.5);
- stavmi, pri ktorých sú lieky s adrenergnou aktivitou kontraindikované, napr. feochromocytóm, hypertyreóza a Cushingov syndróm.

Levodopa môže aktivovať malígnu melanóm, preto sa Duodopa SC nemá podávať pacientom, u ktorých je podozrenie na nediagnostikované kožné lézie, ani pacientom s melanómom v anamnéze.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní Duodopy SC

Niekoľko nižšie uvedených upozornení a opatrení sa vzťahuje všeobecne na levodopu, a teda aj na Duodopu SC.

- Duodopa SC sa neodporúča na liečbu extrapyramídových syndrómov vyvolaných liekmi.
- Duodopa SC sa má podávať s opatrnosťou pacientom so závažným kardiovaskulárnym alebo pľúcnym ochorením, bronchiálnou astmou, obličkovým, pečeňovým alebo endokrinným ochorením, peptickým vredom alebo kŕčmi v anamnéze.
- U pacientov s infarktomyokardu v anamnéze, ktorí majú pretrvávajúce predsieňové, uzlové alebo komorové arytmie, musia byť kardiálne funkcie obzvlášť pozorne sledované v období nastavovania počiatočnej dávky.
- Všetci pacienti liečení Duodopou SC majú byť starostlivo sledovaní pre prípad rozvoja mentálnych zmien, depresie so samovražednými sklonsmi a iných závažných mentálnych zmien. Pacienti so psychózou v minulosti alebo v súčasnosti majú byť liečení s opatrnosťou. Vyššia frekvencia halucinácií sa môže vyskytnúť u pacientov liečených agonistami dopamínu a/alebo inými dopaminergnými liekmi obsahujúcimi levodopu vrátane Duodopy SC. Ak sa takéto príznaky objavia, odporúča sa prehodnotiť liečbu.
- Súbežné podávanie antipsychotík s blokujúcimi účinkami na dopamínové receptory, najmä antagonistov D<sub>2</sub> receptorov sa má vykonávať s opatrnosťou a pacient má byť pozorne sledovaný, pretože sa môže znížiť antiparkinsonický účinok alebo sa môžu zhoršiť parkinsonické príznaky (pozri časť 4.5).
- Pacientov s chronickým glaukómom s otvoreným uhlom je možné liečiť Duodopou SC s opatrnosťou a za predpokladu, že vnútroočný tlak je dobre kontrolovaný a pacient je starostlivo sledovaný z dôvodu zmien vnútroočného tlaku.
- Duodopa SC môže vyvolať ortostatickú hypotenziu. Preto sa má Duodopa SC podávať so zvýšenou opatrnosťou pacientom užívajúcim iné lieky, ktoré môžu spôsobiť ortostatickú hypotenziu (pozri časť 4.5).
- Podávanie levodopy bolo spojené so somnolenciou a epizódami náhleho spánku u pacientov s Parkinsonovou chorobou, a preto je potrebná zvýšená opatrnosť pri vedení vozidiel a obsluhu strojov (pozri časť 4.7).
- Komplex symptómov pripomínajúci neuroleptický malígny syndróm (NMS), vrátane svalovej rigidity, zvýšenej telesnej teploty, duševných zmien (napr. agitovanosť, zmätenosť, kóma) a zvýšenej hladiny kreatín-fosfokinázy bol popísaný v niekoľkých prípadoch náhleho ukončenia antiparkinsonickej liečby. U pacientov s Parkinsonovou chorobou sa zriedkavo pozorovala rabdomyolýza ako vedľajší dôsledok neuroleptického malígneho syndrómu alebo ťažká dyskinéza. Preto musia byť pacienti pri náhlom znížení dávky alebo ukončení podávania kombinovanej dávky levodopy/karbidopy dôsledne kontrolovaní, najmä ak súbežne dostávajú antipsychotiká. NMS ani rabdomyolýza neboli pri používaní Duodopy SC zaznamenané.
- Pacientov je potrebné pravidelne sledovať kvôli vzniku poruchy kontroly impulzov. Pacientov a ich opatrovateľov je potrebné upozorniť na to, že pri liečbe dopamínovými agonistami a/alebo pri inej dopaminergnej liečbe s obsahom levodopy vrátane Duodopy SC sa môžu v správaní vyskytnúť prejavy poruchy kontroly impulzov, vrátane patologického hráčstva, zvýšeného libida a hypersexuality, nutkavého utrácania alebo nakupovania, záchvatov prejedania sa a nutkavého jedenia. V prípade výskytu týchto príznakov sa odporúča prehodnotenie liečby.
- Epidemiologické štúdie preukázali, že u pacientov s Parkinsonovou chorobou je riziko vývoja melanómu vyššie ako v bežnej populácii. Nie je jasné, či pozorované zvýšené riziko vzniká v dôsledku Parkinsonovej choroby alebo z iných príčin, ako je používanie liekov na liečbu Parkinsonovej choroby. Preto sa pri používaní Duodopy SC odporúča pacientom a ich ošetrovateľom robiť pravidelné kontroly na odhalenie melanómu. Je ideálne, aby pacienti

absolvovali pravidelné vyšetrenie kože lekármi so zodpovedajúcou špecializáciou (napr. dermatológmi).

- Syndróm dopamínovej dysregulácie (Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS) je návyková porucha, pozorovaná u niektorých pacientov liečených levodopou/karbidopou, ktorá vedie k nadmernému používaniu lieku. Pred začatím liečby je potrebné upozorniť pacientov a opatrovateľov na možné riziko vzniku DDS.
- Možno bude potrebné dávku Duodopy SC znížiť, aby sa predišlo dyskinézam vyvolaným levodopou.
- Pri dlhodobej liečbe Duodopou SC sa odporúča pravidelné hodnotenie hepatálnych, hematopoetických, kardiovaskulárnych a renálnych funkcií.
- Duodopa SC obsahuje hydrazín, degradačný produkt foskarbidopy, ktorý môže byť genotoxický a pravdepodobne karcinogénny. Medián dennej dávky Duodopy SC je približne 2541 mg foslevodopy/deň a 127 mg foskarbidopy/deň. Maximálna odporúčaná denná dávka je 6000 mg foslevodopy a 300 mg foskarbidopy. To zahŕňa medián rozsahu expozície hydrazínu do 0,2 mg/deň, s maximom 0,5 mg/deň. Klinický význam expozície hydrazínu nie je známy.
- Znížená schopnosť obsluhovať aplikačný systém na podávanie lieku môže viesť ku komplikáciám. U takýchto pacientov je nutná asistencia opatrovateľa (napr. zdravotná sestra alebo blízky príbuzný).
- Náhle alebo postupné zhoršovanie bradykinézy môže poukazovať na nepriechodnosť v prístroji z akéhokoľvek dôvodu a je potrebné prešetriť ju.
- U pacientov liečených liekmi s obsahom levodopy/karbidopy sa hlásila polyneuropatia. Pred začatím liečby a následne v pravidelných intervaloch vyšetrite u pacientov anamnézu polyneuropatie a známe rizikové faktory.
- U pacientov používajúcich Duodopu SC boli hlásené udalosti v mieste podania infúzie (pozri časť 4.8). Na zníženie rizika sa odporúča dodržiavať aseptické postupy pri používaní tohto lieku a časté striedanie miesta infúzie. V klinických štúdiách sa u niekoľkých pacientov, ktorí hlásili reakcie v mieste vpichu, vyskytli aj infekcie v mieste vpichu. Preto sa odporúča starostlivé sledovanie závažných reakcií v mieste vpichu a infekcií v mieste vpichu.

#### Duodopa SC obsahuje sodík

Duodopa SC obsahuje 42,4 mg (približne 1,84 mmol) sodíka na ml, čo zodpovedá 2,1 % maximálneho denného príjmu sodíka v potrave odporúčaného WHO. Maximálna denná dávka tohto lieku obsahuje 54 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka podľa WHO.

Duodopa SC má vysoký obsah sodíka. Toto treba zväžiť najmä u pacientov na diéte s nízkym obsahom soli.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s Duodopou SC. Nasledujúce interakcie sú známe z generickej kombinácie levodopy/karbidopy.

Pri súbežnom podávaní Duodopy SC s nasledujúcimi liekmi je potrebná zvýšená opatrnosť:

##### Antihypertenzíva

U pacientov používajúcich antihypertenzíva sa po pridaní kombinácie levodopa a inhibítora dekarboxylázy vyskytla symptomatická posturálna hypotenzia. Je možné, že bude potrebná úprava dávkovania antihypertenzíva.

##### Antidepresíva

Pri súbežnom podávaní tricyklických antidepresív (napr. amoxapínu a trimipramínu) a levodopy/karbidopy boli zriedkavo hlásené nežiaduce účinky vrátane hypertenzie a dyskinézy.



### Inhibítory COMT (napr. tolkapón, entakapón, opikapón)

Súbežné používanie inhibítorov COMT (katechol-O-metyl transferázy) a Duodopy SC môže zvýšiť biologickú dostupnosť levodopy. Môže byť potrebné upraviť dávku Duodopy SC.

### Iné lieky

Antagonisti dopamínových receptorov (niektoré antipsychotiká, napr. fenotiazíny, butyrofenóny a risperidón, a antiemetiká, napr. metoklopramid), benzodiazepíny, izoniazid, fenytoín a papaverín môžu znížiť terapeutický účinok levodopy. Pacienti užívajúci tieto lieky súbežne s Duodopou SC majú byť dôkladne sledovaní kvôli riziku straty terapeutickú odpovede.

Inhibítory MAO sú kontraindikované u pacientov používajúcich Duodopu SC, s výnimkou selektívnych inhibítorov MAO-B (napríklad selegilín HCl). Pri pridaní selektívneho inhibítora typu B môže byť potrebné zníženie dávky Duodopy SC.

Súbežné používanie selegilínu a levodopy/karbidopy bolo spojené so závažnou ortostatickou hypotenziou.

Amantadín má synergický účinok a môže zvýšiť s levodopou súvisiace nežiaduce účinky. Môže byť potrebné upravenie dávky Duodopy SC.

Sympatomimetiká (napr. adrenergické lieky bez obmedzenia na - salbutamol, fenylefrín, izoproterenol, dobutamín) môžu zvýšiť riziko kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov súvisiacich s levodopou.

Foskarbidopa bola identifikovaná ako potenciálny induktor CYP1A2 *in vitro*. Pri predpisovaní Duodopy SC v kombinácii s citlivými substrátmi CYP1A2 (napr. fluvoxamín, klozapín, kofeín, teofylín, duloxetín a melatonín) je potrebné postupovať opatrne. Neuskutočnili sa žiadne klinické interakčné štúdie (Drug-Drug Interaction) na posúdenie klinického významu tohto zistenia.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Duodopy SC u gravidných žien. Štúdie levodopy a karbidopy na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Duodopa SC sa neodporúča v gravidite ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu, pokiaľ prínosy pre matku neprevýšia potenciálne riziká pre plod.

### Dojčenie

Levodopa a potenciálne aj metabolity levodopy sa vylučujú do ľudského mlieka. Existujú dôkazy, že laktácia je počas liečby levodopou potlačená.

Nie je známe, či sa karbidopa alebo jej metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách potvrdili vylučovanie karbidopy do materského mlieka.

Sú k dispozícii iba obmedzené údaje o účinkoch Duodopy SC alebo jej metabolitov u novorodencov/dojčiat. Počas liečby Duodopou SC sa má prerušiť dojčenie.

### Fertilita

V reprodukčných štúdiách neboli pozorované žiadne účinky na fertilitu u potkanov, ktoré dostávali levodopu/karbidopu.

#### 4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Duodopa SC môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Levodopa a karbidopa môžu spôsobiť závrat a ortostatickú hypotenziu. Preto je nutná zvýšená opatrnosť pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov. Pacienti liečení Duodopou SC, u ktorých sa objavuje ospalosť a/alebo náhle epizódy spánku, musia byť upozornení, aby sa zdržali vedenia vozidiel alebo vykonávania aktivít, pri ktorých by ich znížená bdelosť mohla ich alebo iné osoby vystaviť nebezpečenstvu vážnych úrazov alebo smrti (napr. obsluha strojov), a to dovtedy, kým sa takéto opakované epizódy a ospalosť nevyriešia (pozri tiež časť 4.4).

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie ( $\geq 10\%$ ) hlásené vo všetkých štúdiách fázy 3 u pacientov vystavených Duodope SC boli udalosti v mieste podania infúzie (erytém v mieste podania infúzie, celulitída v mieste podania infúzie, uzlík v mieste podania infúzie, bolesť v mieste podania infúzie, edém v mieste podania infúzie, reakcia v mieste podania infúzie a infekcia v mieste podania infúzie), halucinácie, pád a úzkosť.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené vo všetkých štúdiách fázy 3 u pacientov vystavených Duodope SC (379 pacientov s celkovou expozíciou 414,3 osoborokov, 230 jedincov vystavených  $\geq 6$  mesiacov, 204 jedincov vystavených  $\geq 12$  mesiacov) alebo údaje o Duodope intestinálnom géle sú uvedené v tabuľke 5 na základe frekvencií výskytu pri liečbe, bez ohľadu na priradenú kauzalitu, pričom sú zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA. Frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na nasledujúcej konvencii: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabuľka 5. Zoznam nežiaducich reakcií**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Celulitída v mieste podania infúzie Infekcia v mieste podania infúzie Infekcia močových ciest <sup>b</sup>
	Časté <sup>a</sup>	Absces v mieste podania infúzie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia <sup>b</sup>
	Menej časté	Leukopénia <sup>b</sup> Trombocytopenia <sup>b</sup>
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Anafylaktická reakcia <sup>b,e</sup>
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Znížená chuť do jedla

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Psychiatrické poruchy	Veľmi časté	Úzkosť Depresia Halucinácia <sup>c</sup>
	Časté	Abnormálne sny <sup>b</sup> Agitovanosť <sup>b</sup> Stav zmätenosti Preludy Porucha kontroly impulzov Nespavosť Paranoja Psychotická porucha Náhle epizódy spánku <sup>b</sup> Poruchy spánku <sup>b</sup> Samovražedné myšlienky
	Menej časté	Dokonané suicídium <sup>b</sup> Demencia <sup>b</sup> Dezorientácia <sup>b</sup> Syndróm dopamínovej dysregulácie Euforická nálada <sup>b</sup> Strach <sup>b</sup> Zvýšenie libida <sup>b</sup> Nočné mory <sup>b</sup> Suicídny pokus <sup>b</sup>
	Zriedkavé	Neobvyklé uvažovanie <sup>b</sup>
Poruchy nervového systému	Časté	Kognitívna porucha Závrat Posturálny závrat Dyskinéza Dystónia Bolesť hlavy Hypoestézia „On a Off“ fenomén Parestézia Polyneuropatia <sup>d</sup> Somnolencia Synkopa Tras <sup>b</sup>
	Menej časté	Ataxia <sup>b</sup> Kŕč <sup>b</sup> Porucha chôdze <sup>b</sup>
Poruchy oka	Menej časté	Glaukóm s uzavretým uhlom <sup>b</sup> Blefarospazmus <sup>b</sup> Diplopia <sup>b</sup> Ischemická neuropatia zrakového nervu <sup>b</sup> Zahmlené videnie <sup>b</sup>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Nepravidelná srdcová činnosť <sup>b</sup>
	Menej časté	Palpitácie
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia Hypotenzia Ortostatická hypotenzia
	Menej časté	Flebitída <sup>b</sup>

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dyspnoe Bolesť orofaryngu <sup>b</sup>
	Menej časté	Dysfónia <sup>b</sup>
	Zriedkavé	Nepravidelné dýchanie <sup>b</sup>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Distenzia brucha <sup>b</sup> Bolesť brucha Zápcha Hnačka Suchosť v ústach Porucha chuti <sup>b</sup> Dyspepsia <sup>b</sup> Dysfágia <sup>b</sup> Flatulencia <sup>b</sup> Nevoľnosť Vracanie
	Menej časté	Zvýšené vylučovanie/sekrécia slín <sup>b</sup>
	Zriedkavé	Bruxizmus <sup>b</sup> Zmeny sfarbenia slín <sup>b</sup> Glosodýnia <sup>b</sup> Čkavka <sup>b</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Kontaktná dermatitída <sup>b</sup> Hyperhidróza <sup>b</sup> Pruritus Vyrážka
	Menej časté	Alopécia <sup>b</sup> Erytém <sup>b</sup> Žihľavka <sup>b</sup>
	Zriedkavé	Zmeny sfarbenia potu <sup>b</sup> Maligný melanóm <sup>b</sup>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Svalové kŕče Bolesť krku <sup>b</sup>
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Inkontinencia moču Retencia moču
	Menej časté	Chromatúria <sup>b</sup>
	Zriedkavé	Priapizmus <sup>b</sup>

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Erytém v mieste podania infúzie Reakcia v mieste podania infúzie Uzlík v mieste podania infúzie Edém v mieste podania infúzie Bolesť v mieste podania infúzie
	Časté <sup>a</sup>	Asténia Únava Modrina v mieste podania infúzie Exfoliácia v mieste podania infúzie Extravazácia v mieste podania infúzie Hematóm v mieste podania infúzie Krvácanie v mieste podania infúzie Indurácia v mieste podania infúzie Zápál v mieste podania infúzie Podráždenie v mieste podania infúzie Zhrubnutie v mieste podania infúzie Papula v mieste podania infúzie Svrbenie v mieste podania infúzie Vyrážka v mieste podania infúzie Opuch v mieste podania infúzie Malátnosť Periférny edém Bolesť <sup>b</sup>
	Menej časté	Bolesť na hrudníku <sup>b</sup>
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená hladina aminokyselín (Zvýšená hladina kyseliny metylmalónovej) <sup>b</sup> Zvýšená hladina homocysteínu v krvi <sup>b</sup> Znížená hladina vitamínu B6 Nedostatok vitamínu B12 <sup>b</sup> Zníženie telesnej hmotnosti Zvýšenie telesnej hmotnosti <sup>b</sup>
Úrazy, otravy a procedurálne komplikácie	Veľmi časté	Pád

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
		<sup>a</sup> Časté nežiaduce reakcie súvisiace s udalosťami v mieste podania infúzie, boli zahrnuté, len ak predstavovali $\geq 2\%$ . <sup>b</sup> Tieto nežiaduce reakcie boli identifikované u Duodopy intestinálneho gélu ako udalosti súvisiace s liekom. Tieto udalosti sa však nepovažovali za nežiaduce reakcie súvisiace s Duodopou SC. <sup>c</sup> Halucinácia zahŕňa halucináciu, zrakovú halucináciu, sluchovú halucináciu, čuchovú halucináciu, taktilnú halucináciu a zmiešanú halucináciu. <sup>d</sup> Polyneuropatia zahŕňa periférnu neuropatiu, polyneuropatiu, znížené vnímanie vibrácií, periférnu senzorickú neuropatiu, zmyslové poruchy a stratu zmyslov. <sup>e</sup> Na základe údajov po uvedení lieku na trh

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### Udalosti v mieste podania infúzie

V štúdiách fázy 3 boli najčastejšie nežiaduce účinky súvisiace s Duodopou SC reakcie v mieste podania infúzie 77,6 % (N = 294) a infekcie v mieste podania infúzie 41,4 % (N = 157). V klinických štúdiách s Duodopou SC boli pozorované udalosti v mieste podania infúzie vrátane reakcií a infekcií v mieste podania infúzie, ktoré sa bežne pozorovali pri subkutánných infúziách. Väčšina udalostí v mieste podania infúzie nebola vážna, mala miernu alebo strednú úroveň závažnosti a ustúpila spontánne alebo liečbou, ako sú antibiotiká a/alebo incízia a drenáž. Traja jedinci s infekciami v mieste podania infúzie mali komplikáciu sepsy, ktorá viedla k hospitalizácii. Sledujte akékoľvek kožné zmeny v mieste podania infúzie, ktoré by mohli naznačovať potenciálnu infekciu, ako je začervenanie spojené s teplom, opuchom, bolesťou a zmenou farby, keď naň vyvíjate tlak. Pri používaní tohto lieku sa majú dodržiavať aseptické techniky a ak spozorujete tieto kožné zmeny, zväžte častejšie striedanie miesta podania infúzie ako každý 3. deň s použitím novej infúznej súpravy. Odporúča sa, aby boli nové miesta podania infúzie aspoň 2,5 cm od miest použitých počas predchádzajúcich 12 dní.

*Laboratórne parametre* Pri používaní levodopy/karbidopy boli opísané nasledovné laboratórne abnormality, ktoré sa majú brať do úvahy aj u pacientov liečených Duodopou SC: zvýšenie hladiny dusíka močoviny, zvýšenie alkalickéj fosfatázy, S-AST, S-ALT, LDH, bilirubínu, krvného cukru, kreatinínu, kyseliny močovej a pozitívny Coombsov test a zníženie hodnôt hemoglobínu a hematokritu. Bola zaznamenaná prítomnosť leukocytov, baktérií a krvi v moči. Levodopa/karbidopa, a teda aj Duodopa SC, môžu spôsobiť falošnú pozitivitu testu na ketolátky v moči, táto reakcia nie je ovplyvnená varom vzorky moču. Použitie glukózo-oxidázových metód môže poskytnúť falošne negatívne výsledky na glykozúriu.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania Duodopou SC sa má infúzia okamžite zastaviť. Liečba akútneho predávkovania Duodopou SC je rovnaká ako liečba akútneho predávkovania levodopou; pyridoxín však nemá žiadny vplyv na zvrátenie účinku Duodopy SC. Má sa monitorovať EKG a pacient má byť starostlivo pozorovaný pre možnosť vzniku srdcových arytmií, ak je potrebné, má sa podať adekvátna antiarytmická liečba. U pacientov je rovnako nutné sledovať prípadnú hypotenziu. Je potrebné zobrať do úvahy možnosť, že pacient spolu s Duodopou SC užil aj iné lieky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, foslevodopa a inhibítor dekarboxylázy ATC kód: N04BA07

### Mechanizmus účinku

Duodopa SC (foslevodopa/foskarbidopa) 240 mg/12 mg na 1 ml infúzneho roztoku je prekursorová kombinácia monofosfátu levodopy a monofosfátu karbidopy (v pomere 20 : 1) v roztoku na 24-hodinovú/dennú kontinuálnu subkutánnu infúziu u pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou, ktorí nie sú dostatočne kontrovaní aktuálnou liečbou. Foslevodopa a foskarbidopa sa *in-vivo* premieňajú na levodopu a karbidopu. Levodopa zmiernuje príznaky Parkinsonovej choroby po dekarboxylácii na dopamín v mozgu. Karbidopa, ktorá neprechádza hematoencefalickou bariérou, inhibuje extracerebrálnu dekarboxyláciu levodopy na dopamín, čo znamená, že na transport do mozgu a transformáciu na dopamín je dostupné väčšie množstvo levodopy.

### Farmakodynamické účinky

Ukázalo sa, že subkutánne podávanie Duodopy SC a intestinálne podávanie Duodopy majú porovnateľné hodnoty  $C_{max}$ , AUC a stupeň fluktuácie levodopy, čo podporuje porovnateľný profil účinnosti. Dosiahnutím rovnakých koncentrácií levodopy ako u Duodopy, znižuje Duodopa SC motorické fluktuácie a predlžuje dobu „On“-periódy u pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou reagujúcich na levodopu. Motorické fluktuácie a hyperkinéza alebo dyskinéza sú znížené, pretože plazmatické koncentrácie levodopy sa udržiavajú na stabilnej úrovni v rámci individuálneho terapeutického okna. Terapeutický účinok na motorické symptómy (fáza „On“) sa dosiahne v prvý deň liečby.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie s liekovou formou Duodopa intestinálny gél

Účinnosť Duodopy intestinálneho gélu bola potvrdená v dvoch 12-týždňových, randomizovaných, dvojito zaslepených, dvojito maskovaných, aktívne kontrolovaných, multicentrických štúdiách fázy 3 s paralelnými skupinami s identickým dizajnom na vyhodnotenie účinnosti, bezpečnosti a znášanlivosti systému Duodopa intestinálny gél v porovnaní s podávaním levodopy/karbidopy v dávke 100/25 mg vo forme tabliet. Štúdie sa vykonali u pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou, ktorí odpovedali na liečbu levodopou a napriek optimalizovanej liečbe perorálne podávanou levodopou/karbidopou a inými dostupnými antiparkinsonikami mali perzistujúce výkyvy motoriky a celkovo bolo do nich zaradených 71 pacientov. Výsledky týchto dvoch štúdií sa spojili a vypracovala sa jedna výsledná analýza.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti, zmena normalizovanej „Off“ periódy (od východiskového stavu po cieľ) na základe hodnotenia údajov v „Denníku parkinsonika“ (Parkinson's Disease Diary, PD Diary) s použitím údajov z posledného dokumentovaného pozorovania, preukázal štatisticky významný priemerný rozdiel stanovený metódou najmenších štvorcov (least square, LS) v prospech skupiny liečenej Duodopou (tabuľka 6).

Výsledky týkajúce sa primárneho cieľového ukazovateľa štúdie boli podporené analýzou opakovaných meraní modelovaním zmiešaných efektov (Mixed Model Repeated Measures (MMRM)), ktorá hodnotila zmenu oproti východiskového stavu pri každej návšteve počas trvania štúdie. Táto analýza „Off“ periódy preukázala štatisticky významnejšie zlepšenie v skupine pacientov liečených Duodopou v porovnaní s aktívnou kontrolnou skupinou v 4. týždni a toto zlepšenie bolo štatisticky významné aj v týždňoch 8, 10 a 12.

Táto zmena „Off“ periódy bola spojená so štatisticky významným priemerným rozdielom stanoveným metódou najmenších štvorcov (LS) od východiskového stavu v priemerných denných normalizovaných „On“ periódach bez obťažujúcich dyskinéz na základe údajov v „Denníku parkinsonika“ (Parkinson's Disease Diary, PD Diary) medzi skupinou pacientov liečených Duodopou

a skupinou s aktívnou kontrolou. Východiskové hodnoty sa zozbierali tri dni pred randomizáciou a po uplynutí 28 dní od štandardizácie perorálnej liečby.

**Tabuľka 6. Zmena od východiskovej hodnoty po dosiahnutie cieľového ukazovateľa v periódach „Off“ a „On“ bez obťažujúcich dyskinéz**

Terapeutická skupina	N	Priemerná východisková hodnota (SD) (hodiny)	Cieľový ukazovateľ (SD) (hodiny)	Priemerná (SE) zmena LS (hodiny)	Priemerný (SE) rozdiel LS (hodiny)	Hodnota P
<b>Primárne meranie: „Off“ perióda</b>						
Aktívna kontrola <sup>a</sup>	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
Duodopa intestinálny gél	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
<b>Kľúčové sekundárne meranie: „On“ perióda bez obťažujúcich dyskinéz</b>						
Aktívna kontrola	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Duodopa intestinálny gél	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059

SD = štandardná odchýlka (standard deviation); SE = štandardná chyba (standard error)  
<sup>a</sup>. Aktívna kontrola, perorálne podávaná levodopa/karbidopa, 100/25 mg tablety (enkapsulované tablety Sinemet)

Analýzy ďalších sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti vykonané stupňovitým testovacím postupom preukázali štatisticky významné výsledky u Duodopy intestinálneho gélu v porovnaní s perorálnou formou levodopy/karbidopy v hodnotení súhrnného indexu Dotazníka parkinsonika (Parkinson's Disease Questionnaire, (PDQ-39) (*index týkajúci sa kvality života u Parkinsonovej choroby*), v hodnotení skóre celkového klinického dojmu - zlepšenie (Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)), ako aj v "Unifikovanej hodnotiacej stupnici Parkinsonovej choroby" (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), konkrétne v časti II (ADL = Aktivity bežného dňa). Súhrnný index PDQ-39 preukázal zníženie o 10,9 bodu v týždni 12 oproti východiskovému stavu v ramene Duodopa intestinálny gél. Ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele, t. j. UPDRS v časti III skóre, záverečné zhrnutie EQ-5D (EuroQol-5dimenzionálny dotazník) a celkové skóre Zaritovho dotazníka záťaž (ZBI, Zarit Burden Interview), nedosiahli štatistickú významnosť na základe hierarchického testovacieho postupu.

Otvorená jednoramenná multicentrická štúdia fázy 3 bola zameraná na hodnotenie dlhodobej bezpečnosti a znášanlivosti Duodopy, podávanej dlhšie ako 12 mesiacov celkovo 354 pacientom. Skúmanou populáciou boli pacienti s pokročilou Parkinsonovou chorobou, ktorí napriek optimalizovanej liečbe dostupnými antiparkinsonikami mali výkyvy motoriky a vykazovali odpoveď na liečbu levodopou. Priemerná denná normalizovaná "Off" perióda sa od východiskového stavu do dosiahnutia cieľového ukazovateľa skrátila o 4,44 hodiny (6,77 hodín na začiatku a 2,32 hodiny pri dosiahnutí cieľového ukazovateľa) so zodpovedajúcim 4,8-hodinovým zvýšením "On" periódy bez dyskinézy.

Otvorená, randomizovaná, multicentrická štúdia fázy 3 bola zameraná na hodnotenie účinku Duodopy na výskyt dyskinéz v porovnaní s optimalizovanou medicínskou liečbou dostupnými antiparkinsonikami (Optimized Medical Treatment, OMT) počas 12 týždňov u 61 pacientov. Skúmanou populáciou boli pacienti s pokročilou Parkinsonovou chorobou, ktorí odpovedali na liečbu levodopou a mali motorické fluktuácie nedostatočne kontrolované OMT a východiskové celkové skóre na „Unifikovanej hodnotiacej stupnici dyskinézy“ (Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS)  $\geq 30$ . Zmena celkového skóre UDysRS od východiskovej hodnoty do 12. týždňa (primárny cieľový ukazovateľ účinnosti) preukázala štatisticky významný priemerný rozdiel stanovený metódou najmenších štvorcov (LS) (-15,05;  $P < 0,0001$ ) v prospech skupiny liečenej Duodopou v porovnaní so skupinou liečenou OMT. Analýza sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti použitím pevne stanoveného sekvenčného testovacieho postupu preukázala štatisticky významné výsledky pre Duodopu v porovnaní s OMT pre „On“ periódu bez obťažujúcej dyskinézy meranú pomocou Denníka parkinsonika, súhrnným indexom Dotazníka parkinsonika 8 (Parkinson's Disease Questionnaire-8, PDQ-8), skóre zmeny celkového klinického účinku (Clinical Global Impression Change, CGI-C), skóre v časti II UPDRS a pre „Off“ periódu meranú pomocou Denníka parkinsonika. Skóre UPDRS v časti III nedosiahlo štatistickú významnosť.

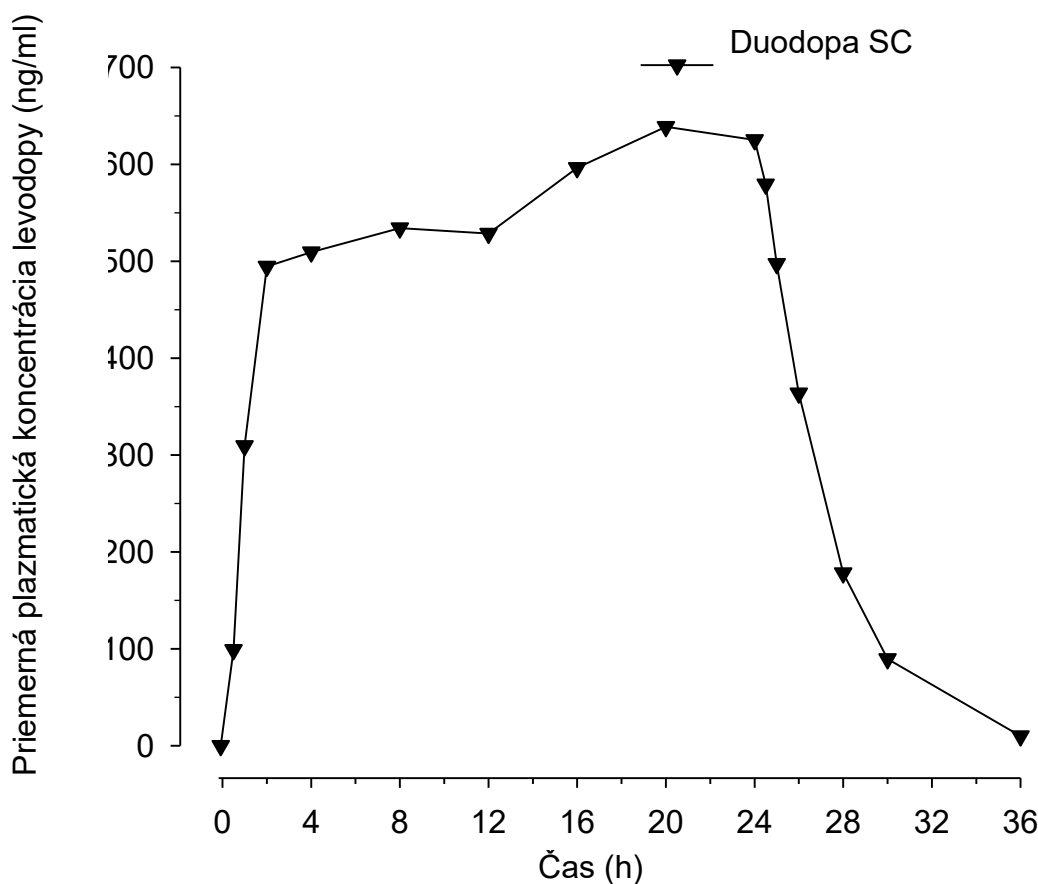


## Štúdie s Duodopou SC

Duodopa SC je prekurzorová kombinácia monofosfátu levodopy a monofosfátu karbidopy (pomer 20:1) v roztoku určenom na 24-hodinovú/dennú kontinuálnu subkutánnu infúziu. Ukázalo sa, že subkutánne podávanie Duodopy SC a intestinálne podávanie Duodopy majú porovnateľné parametre  $C_{max}$  a AUC levodopy, čo podporuje porovnateľný profil účinnosti. Štúdia preukázala stabilnú expozíciu levodope s hodnotami fluktuácie 0,262 pre Duodopu SC a 0,404 pre Duodopu.

Po podaní Duodopy SC zdravým dobrovoľníkom sa rovnovážny stav levodopy dosiahne rýchlo, zvyčajne do 2 hodín, a udržiava sa počas infúzie. Na obrázku 1 nižšie je znázornená expozícia levodope po 24-hodinovom podávaní Duodopy SC.

**Obrázok 1. Priemerná expozícia levodope po 24-hodinovej infúzii Duodopy SC**



Výsledky z ďalšej porovnávacej farmakokinetickej štúdie ukázali, že expozícia levodope bola porovnateľná medzi Duodopou SC a Duodopou, keď boli obe podávané počas 24 hodín.

Dvojito zaslepená, dvojito maskovaná, randomizovaná, aktívne kontrolovaná, multicentrická štúdia fázy 3 bola zameraná na hodnotenie účinku Duodopy SC u pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou počas 12 týždňov. Celkovo bolo randomizovaných 145 pacientov v pomere 1:1 a 141 pacientov dostávalo buď 24 hodinovú/dennú kontinuálne subkutánne podávanú Duodopu SC plus perorálne kapsuly placebo (N = 74), alebo 24 hodinovú/dennú kontinuálne subkutánne podávaný roztok placebo plus perorálne enkapsulované tablety karbidopy-levodopy (N = 67) s okamžitým uvoľňovaním.

Skúmanou populáciou boli pacienti s Parkinsonovou chorobou, ktorí odpovedali na liečbu levodopou a mali motorické fluktuácie nedostatočne kontrolované ich súčasnými liekmi a ktorí mali najmenej 2,5 hodiny „Off“ periódy/deň podľa Denníka parkinsonika (Parkinson's Disease Diary).

U Duodopy SC sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie od východiskovej hodnoty do 12. týždňa v „On“ perióde bez obťažujúcej dyskinézy a v „Off“ perióde v porovnaní so skupinou liečenou perorálnou karbidopou-levodopou s okamžitým uvoľňovaním (tabuľka 7). Ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele, motorické skúsenosti z každodenného života, ranná akinézia, spánok a ukazovatele kvality života nepreukázali štatisticky významne zlepšenie na základe hierarchického testovacieho postupu.

**Tabuľka 7. Zmena od východiskovej hodnoty v primárnych a kľúčových sekundárnych meraniach**

Terapeutická skupina	N	Priemerná východisková hodnota (SD)	Zmena od východiskovej hodnoty k priemeru cieľového ukazovateľa (SD)	Priemerná zmena LS	Priemerný rozdiel LS	Hodnota P (95 % intervalu spoľahlivosti)
<b>Primárne merania</b>						
„On“ perióda bez obťažujúcej dyskinézy (hodiny) <sup>a</sup>						
Perorálne podaná karbidopa-levodopa <sup>b</sup> s okamžitým uvoľňovaním	67	9,49 (2,62)	0,85 (3,46)	0,97		
Duodopa SC	73	9,20 (2,42)	3,36 (3,62)	2,72	1,75	0,0083 (0,46; 3,05)
<b>Sekundárne meranie</b>						
„Off“ perióda (hodiny) <sup>a</sup>						
Perorálne podaná karbidopa-levodopa <sup>b</sup> s okamžitým uvoľňovaním	67	5,91 (1,88)	-0,93 (3,31)	-0,96		
Duodopa SC	73	6,34 (2,27)	-3,41 (3,76)	-2,75	-1,79	0,0054 (-3,03; -0,54)
SD = štandardná odchýlka (standard deviation).						
<sup>a</sup> Odvoďené z Denníka parkinsonika (Parkinson's Disease (PD) diary).						
<sup>b</sup> Perorálne tablety karbidopa-levodopa s okamžitým uvoľňovaním.						

Štúdiu dokončilo celkom 110 pacientov. Počas dvojito zaslepeného obdobia štúdie predčasne ukončilo účasť 7,5 % (N = 5) pacientov v skupine s perorálnou karbidopou-levodopou s okamžitým uvoľňovaním a 35,1 % (N = 26) v skupine s Duodopou SC. Najčastejším dôvodom ukončenia liečby v skupine s Duodopou SC boli nežiaduce účinky 18,9 % (N = 14). Jeden zo 74 pacientov v skupine s Duodopou SC bol vylúčený z analýzy, pretože nemal platné východiskové údaje pre model účinnosti (N = 73 v tabuľke 7).

Vykonala sa aj analýza citlivosti J2R na vyhodnotenie výsledkov analýzy pri konzervatívnejšom predpoklade. Výsledky analýzy citlivosti J2R boli v súlade s výsledkami primárnej analýzy.

Otvorená, jednoramenná štúdia fázy 3 bola zameraná na hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti 24-hodinovej dennej expozície kontinuálnej subkutánnej infúzie Duodopy SC počas 52 týždňov u 244 pacientov. Skúmanou populáciou boli pacienti s Parkinsonovou chorobou, ktorí odpovedali na liečbu levodopou a mali motorické symptómy nedostatočne kontrolované ich súčasnými liekmi, ktorí podľa Denníka parkinsonika mali najmenej 2,5 hodiny „Off“ periódy/deň. Štúdiu dokončilo celkom 137 pacientov. Najčastejším dôvodom ukončenia liečby boli nežiaduce účinky (26 %) a odvolanie súhlasu (16 %). Nežiaduce udalosti hlásené u  $\geq 10$  % jedincov boli udalosti v mieste podania infúzie, halucinácie, pád, úzkosť a závrat. Najčastejšie nežiaduce udalosti súvisiace s Duodopou SC boli nežiaduce udalosti v mieste podania infúzie, ktoré boli nezávažné, mierne alebo stredne závažné a ustúpili. Súhrn bezpečnostného profilu Duodopy SC z tejto štúdie je uvedený v časti 4.8 (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky).

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť Duodopy SC u pacientov mladších ako 18 rokov nebola stanovená a jej použitie u pacientov mladších ako 18 rokov sa neodporúča.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Duodopa SC sa podáva priamo do subkutánneho priestoru, rýchlo sa absorbuje a premieňa na levodopa a karbidopa. V štúdií fázy 1 u zdravých dobrovoľníkov boli levodopa a karbidopa detegovateľné v plazme do 30 minút pri prvom farmakokinetickom odbere. U väčšiny jedincov sa rovnovážny stav dosiahol do 2 hodín, keď bola dávka Duodopy SC podaná ako nasycovacia dávka, po ktorej nasledovala kontinuálna infúzia.

Aby sa stanovila absorpcia Duodopy SC na rôznych subkutánnych miestach, zdravým dobrovoľníkom sa podávala Duodopa SC do brucha, ramena a stehna s použitím trojcestného krížového dizajnu. Farmakokinetická analýza z tejto štúdie ukázala, že 3 miesta majú takmer identickú expozíciu levodope a karbidope, čo naznačuje, že absorpcia Duodopy SC je podobná v rôznych subkutánnych miestach.

Duodopa SC obchádza črevo, takže jedlo nemá vplyv na absorpciu ani na expozíciu levodope/karbidope.

### Distribúcia

Distribučný objem levodopy je pomerne malý. Rozdeľovací pomer levodopy medzi erytrocyty a plazmu je približne 1. Levodopa má zanedbateľnú väzbu na bielkoviny v plazme ( $< 10$  %). Levodopa je transportovaná do mozgu pomocou transportných proteínov (prenášačov) pre veľké neutrálne aminokyseliny.

Približne 36 % karbidopy sa viaže na plazmatické bielkoviny. Karbidopa neprechádza hematoencefalickou bariérou.

Foslevodopa aj foskarbidopa sa slabo viažu na plazmatické bielkoviny (24 % – 26 %).

### Biotransformácia a eliminácia

Prekurzory foslevodopa a foskarbidopa sa rýchlo premieňajú alkalickými fosfatázami na levodopa a karbidopa. Levodopa sa metabolizuje prostredníctvom dekarboxylázy aromatických aminokyselín (AAAD) a katechol-O-metyltransferázy (COMT). Iné cesty metabolizácie predstavuje transaminácia a oxidácia. Dekarboxylácia levodopy na dopamín prostredníctvom AAAD je hlavnou enzymatickou cestou, ak sa súbežne s levodopou nepodáva aj inhibítor tohto enzýmu. Pri O-metylácií levodopy účinkom COMT vzniká 3-O-metyldopa. Pri podávaní s karbidopou je eliminačný polčas levodopy približne 1,5 hodiny.

Karbidopa sa metabolizuje na dva hlavné metabolity (kyselinu  $\alpha$ -metyl-3-metoxi-4-hydroxyfenylpropiónovú a kyselinu  $\alpha$ -metyl-3,4-dihydroxyfenylpropiónovú). Tieto 2 metabolity sú primárne vylučované do moču v nezmenenej forme alebo ako glukuronidové konjugáty. 30 % celkovej exkrécie do moču predstavuje karbidopa v nezmenenej forme. Eliminačný polčas karbidopy sú približne 2 hodiny.

#### Osobitné skupiny pacientov

Duodopa SC je určená na použitie u pacientov s Parkinsonovou chorobou, ktorí už užívajú stabilnú dávku perorálnej levodopy, pričom dávka Duodopy SC je optimalizovaná na začiatku liečby.

#### Staršie osoby

Vplyv veku na farmakokinetiku levodopy po infúzii Duodopy SC sa špecificky nehodnotil. Štúdie s levodopou naznačujú mierne zníženie klírensu levodopy so zvyšujúcim sa vekom.

#### Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Farmakokinetika Duodopy SC u jedincov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene nebola stanovená.

Predpokladaná denná záťaž fosforom z najvyššej odporúčanej klinickej dávky foslevodopy/foskarbidopy (6000/300 mg foslevodopy/foskarbidopy/deň) je približne 700 mg, čo je podstatne menej ako horná hranica referenčného príjmu v strave podľa Národnej akadémie vied Spojených štátov amerických, t. j. 3 000 mg/deň. Farmakokinetické alebo bezpečnostné údaje o Duodope SC u pacientov s konečným štádiom renálneho ochorenia vyžadujúceho dialýzu však nie sú k dispozícii. Preto je potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov v konečnom štádiu renálneho ochorenia na dialýze, ktorí si vyžadujú liečbu Duodopou SC, z dôvodu zníženej schopnosti obličiek eliminovať fosfáty.

#### Telesná hmotnosť

Vplyv telesnej hmotnosti na farmakokinetiku levodopy po infúzii Duodopy SC nebol špecificky hodnotený. Predchádzajúce štúdie levodopy ukázali, že hmotnosť zvyšuje distribučný objem a môže znížiť expozíciu levodope.

#### Pohlavie alebo rasa

Po podaní Duodopy SC boli expozície karbidope a levodope u japonských a čínskych jedincov porovnateľné s expozíciami u belochov.

Vplyv pohlavia na farmakokinetiku po infúzii Duodopy SC nebol špecificky hodnotený. Hodnotil sa vplyv pohlavia na farmakokinetiku levodopy, pričom štúdie naznačili, že neexistuje žiadny klinicky významný rozdiel v expozícii levodope súvisiaci s pohlavím. Po podaní Duodopy SC bola expozícia levodope po zvážení hmotnosti vyššia u žien približne o 18 % na základe AUC.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách reprodukčnej toxicity spôsobila levodopa aj kombinácia levodopa/karbidopa viscerálne a skeletálne abnormality u králikov.

Hydrazín je degradačný produkt foskarbidopy. V štúdiách na zvieratách hydrazín preukázal významnú systémovú toxicitu, najmä pri inhalačnej expozícii. Tieto štúdie uvádzajú, že hydrazín je

hepatotoxický, má CNS toxicitu (hoci to nie je popísané po perorálnej liečbe) a je genotoxický, rovnako aj karcinogénny (pozri tiež časť 4.4).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Hydroxid sodný 10 N (na úpravu pH)  
Kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH)  
Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa štúdie kompatibility, a preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená: 20 mesiacov.

Po otvorení: použite ihneď. Liek sa má použiť do 24 hodín po natihnutí z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte a prepravujete v chlade (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke, aby boli chránené pred rozbitím.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote do maximálne 30 °C počas jedného obdobia do 28 dní. Akonáhle ste injekčnú liekovku uchovávali pri izbovej teplote, nevracajte ju do chladničky. Zaznamenajte si dátum prvého vybratia Duodopy SC z chladničky na určené miesto na škatuľke.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

Pred infúziou má mať liek izbovú teplotu. Ak je liek pred použitím v chladničke, injekčná liekovka sa má vybrať z chladničky a nechať 30 minút odstáť pri izbovej teplote mimo priameho slnečného žiarenia. Ak sa liek skladuje v chladničke, nesmie sa zahrievať (v liekovke ani v injekčnej striekačke) inak než pri izbovej teplote. Nesmie sa zahrievať, napríklad, v mikrovlnnej rúre alebo v horúcej vode.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Celkové množstvo 10 ml v injekčnej liekovke z číreho, bezfarebného skla typu I so sivou gumenou zátkou, hliníkovým lemovacím uzáverom a tyrkysovým plastovým vyklápacím uzáverom, škatuľka so 7 injekčnými liekovkami.

Sterilné, jednorazové infúzne komponenty (injekčná striekačka, infúzna súprava a adaptér na injekčnú liekovku) vhodné na použitie sa dodávajú samostatne.

Pumpa Vyafuser sa dodáva samostatne.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Injekčné liekovky sú len na jednorazové použitie. Celý obsah injekčnej liekovky sa má preniesť do injekčnej striekačky na podanie. Roztok neriedte ani nenaplňajte injekčnú striekačku iným roztokom. Po natihnutí lieku do injekčnej striekačky injekčnú liekovku zlikvidujte.

Otvorenú injekčnú liekovku znova nepoužívajte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Ak sa injekčná liekovka uchovávaná pri izbovej teplote nepoužije do 28 dní zlikvidujte ju.

Zlikvidujte injekčnú striekačku a všetok nepoužitý liek v injekčnej striekačke po tom, ako bol liek v injekčnej striekačke 24 hodín. Nepoužívajte liek z tej istej injekčnej liekovky alebo striekačky dlhšie ako 24 hodín.

Prehľad návodu na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AbbVie s.r.o.  
Karadžičova 10  
821 08 Bratislava 2  
Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

27/0091/23-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17.04.2023  
Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2024