

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Duodopa intestinálny gél

20 mg/ml + 5 mg/ml

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje 20 mg levodopy a 5 mg monohydrátu karbidopy.

100 ml obsahuje 2000 mg levodopy a 500 mg monohydrátu karbidopy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Intestinálny gél.

Šedobiely až bledožltý gél.

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

Duodopa je gél určený na kontinuálne intestinálne podávanie. Pri dlhodobom podávaní sa má gél aplikovať pomocou prenosnej pumpy priamo do duodena alebo hornej časti jejuna permanentnou sondou, ktorá je zavedená perkutánnou endoskopickou gastrostómiou s vonkajšou transabdominálnou a vnútornou intestinálnou trubicou. Pokiaľ perkutánnou endoskopická gastrostómia z akéhokoľvek dôvodu nie je vhodná, alternatívou môže byť rádiologická gastrojejunostómia. Zavedenie transabdominálneho prístupu a titrácia dávky sa má realizovať v spolupráci s neurologickou klinikou.

Pred zavedením permanentnej jejunálnej sondy (PEG-J) perkutánnou endoskopickou gastrostómiou sa má zvážiť použitie dočasnej nazoduodenálnej/nazojejunálnej sondy, aby sa zistilo, či pacient pozitívne reaguje na túto metódu liečby. V prípadoch, kedy lekár zváži, že toto posúdenie nie je potrebné, nazojejunálnu (NJ) testovaciu fázu možno vynechať a liečbu začať priamo zavedením PEG-J. Dávka sa má nastaviť na optimálnu klinickú odpoveď individuálne pre každého pacienta, čím sa maximalizuje funkčná ON-periódou počas dňa, minimalizuje sa počet a trvanie "OFF" epizód (bradykinéza) a minimalizuje sa "ON" periódou spojená s oslabujúcou dyskinézou. Pozri odporúčania v odseku *Dávkovanie*.

Duodopa sa má na začiatku podávať ako monoterapia. Ak je potrebné, môžu sa súbežne podávať aj iné antiparkinsoniká. Na podanie Duodopy sa má používať výlučne CADD-legacy 1400 pumpa (označenie CE). *Spolu s pumpou sa dodáva aj manuál s návodom na obsluhu prenosnej pumpy.*

Liečba Duodopou s použitím permanentnej sondy sa môže kedykoľvek prerušiť odstránením sondy a následným zahojením rany. V takomto prípade má liečba pokračovať perorálnymi liekmi obsahujúcimi levodopu/karbidopu.

Dávkovanie:

Celková denná dávka Duodopy pozostáva z 3 individuálne nastavených dávok: ranej bolusovej dávky, kontinuálnej udržiavacej dávky a extra bolusových dávok podávaných počas približne 16 hodín. Liečba sa zvyčajne podáva počas dňa, keď je pacient bdelý. V medicínsky odôvodnených prípadoch sa môže Duodopa podávať až 24 hodín.

Kazety s liekom sú určené na jednorazové použitie a nesmú sa používať dlhší čas ako 24 hodín, ani v prípade, keď sa časť lieku nespotrebuje. Otvorená kazeta sa nesmie opakovane použiť.

Na konci času použiteľnosti môže gél mierne zožltnúť. Týmto nedochádza k ovplyvneniu koncentrácie lieku ani liečby.

Ranná dávka: Ranná bolusová dávka sa podáva pumpou na rýchle dosiahnutie terapeutickej hladiny (do 10 až 30 minút). Dávka má byť založená na pacientovom predchádzajúcom rannom príjme levodopy + objemu na naplnenie sondy. Celková ranná dávka je zvyčajne 5 až 10 ml, čo zodpovedá 100 až 200 mg levodopy. Celková ranná dávka nemá presiahnuť 15 ml (300 mg levodopy).

Kontinuálna udržiavacia dávka: Udržiavacia dávka sa upravuje v krokoch po 2 mg/h (0,1 ml/h). Dávka sa má vypočítať na základe pacientovho predchádzajúceho denného príjmu levodopy. Ak sa ukončí podávanie ďalších liekov, dávka Duodopy sa má upraviť. Kontinuálna udržiavacia dávka sa upravuje individuálne. Má sa udržať v rozsahu 1 až 10 ml/hodinu (20 až 200 mg levodopy/hodinu) a zvyčajne je 2 až 6 ml/hodinu (40 až 120 mg levodopy/hodinu). Maximálna odporúčaná dávka je 200 ml (pozri časť 4.4). Vo výnimočných prípadoch môžu byť potrebné vyššie dávky.

Príklad:

Denný príjem levodopy vo forme Duodopy: 1640 mg/deň

Ranná bolusová dávka: 140 mg = 7 ml (okrem objemu potrebného na naplnenie intestinálnej sondy)

Kontinuálna udržiavacia dávka: 1500 mg/deň

1500 mg/deň: 20 mg/ml = 75 ml Duodopy za deň

Príjem prepočítaný na 16 hodín: 75 ml/16 hodín = 4,7 ml/hodinu.

Extra bolusové dávky: Podávajú sa podľa potreby, ak sa u pacienta počas dňa objaví hypokinéza. Extra bolusová dávka sa má nastaviť individuálne, zvyčajne v rozsahu 0,5 až 2,0 ml. Vo výnimočných prípadoch môže byť potrebná aj vyššia dávka. Ak potreba extra bolusovej dávke prekročí 5 dávok za deň, je nutné zvýšiť udržiavaciu dávku.

Po nastavení úvodnej dávky sa má robiť v priebehu niekoľkých týždňov jemné doladenie ranej bolusovej dávky, udržiavacej dávky a extra bolusových dávok.

Monitorovanie liečby: Pri náhlom zhoršení odpovede na liečbu s rekurentnými motorickými fluktuáciami treba myslieť na možnosť dislokácie distálnej časti sondy z duodena/jejuna do žalúdka. Presná poloha sondy sa má určiť RTG vyšetrením a koncová časť sondy premiestniť do duodena/jejuna.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Neexistuje opodstatnenie pre použitie Duodopy v pediatrickej populácii v indikácii pokročilej Parkinsonovej choroby odpovedajúcej na liečbu levodopou so závažným kolísaním motoriky a hyper-/dyskinézou.

Starší pacienti

Existuje veľké množstvo skúseností s používaním levodopy/karbidopy u starších ľudí. Dávkovanie sa u všetkých pacientov, vrátane starších, upravuje individuálne titráciou.

Porucha funkcie obličiek/pečene

Nie sú k dispozícii štúdie zamerané na farmakokinetiku karbidopy a levodopy u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Dávkovanie Duodopy sa upravuje individuálnou titráciou, aby sa dosiahol optimálny účinok (ktorý zodpovedá individuálne optimalizovaným plazmatickým koncentráciám levodopy a karbidopy); preto sa potenciálny vplyv expozície levodopy a karbidopy na poruchy funkcie obličiek alebo pečene nepriamo prejavuje pri titrácii dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a pečene je potrebná mimoriadna opatrnosť pri titrácii dávky (pozri časť 4.4).

Prerušenie liečby

Pacientov je potrebné dôkladne sledovať v prípade, že je nutné náhle zníženie dávky alebo ak je nevyhnutné prerušenie liečby Duodopou, najmä ak pacient užíva antipsychotiká, pozri časť 4.4.

V prípade *suspektnej alebo diagnostikovanej* demencie so zníženým prahom zmätenosti má pacientovu pumpu obsluhovať ošetrojúci personál alebo opatrovateľ.

Keď je kazeta s liekom pripravená na podanie, pripojí sa podľa dodaného návodu na prenosnú pumpu a celý systém sa napojí na nazoduodenálnu sondu alebo duodenálnu/jejunálnu sondu.

4.3 Kontraindikácie

Duodopa je kontraindikovaná u pacientov s/so:

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Niektoré upozornenia a opatrenia, uvedené nižšie, sú všeobecne platné pre levodopu, a teda aj pre Duodopu:

- Duodopa sa neodporúča na liečbu extrapyramídových syndrómov spôsobených liekmi.
- Duodopa sa má podávať s opatrnosťou pacientom s ťažkým kardiovaskulárnym alebo pľúcnym ochorením, bronchiálnou astmou, obličkovým, pečeneovým 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 úvodnej dávky.
- Všetci pacienti liečení Duodopou musia byť pozorne sledovaní pre prípad rozvoja duševných zmien, depresie so samovražednými sklonsmi a ďalších závažných duševných zmien. Pacienti so psychózami v minulosti alebo v súčasnosti majú byť liečení s opatrnosťou.

- Súbežné podávanie antipsychotík s blokujúcimi účinkami na dopamínové receptory, najmä antagonistov D₂-receptora sa má vykonávať s opatnosťou a pacient má byť pozorne sledovaný, pretože sa môže vyskytnúť zníženie antiparkinsonického účinku alebo zhoršenie parkinsonických príznakov, pozri časť 4.5.
- Pacientov s chronickým glaukómom s otvoreným uhlom je možné liečiť Duodopou s opatnosťou za predpokladu, že vnútroočný tlak je dobre kontrolovaný a pacient je pozorne sledovaný z dôvodu zmien vnútroočného tlaku.
- Duodopa môže vyvolať ortostatickú hypotenziu. Preto sa má Duodopa podávať so zvýšenou opatnosťou 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 opatnosť pri vedení vozidiel a obsluhu strojov (pozri časť 4.7).
- Komplex symptómov pripomínajúci neuroleptický malígny syndróm (NMS), vrátane svalovej rigidity, zvýšenej telesnej teploty, mentálnych zmien (napr. agitovanosť, zmätenosť, kóma) a zvýšenej hladiny kreatín-fosfokinázy bol popísaný v niekoľkých prípadoch náhleho vysadenia 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 užívajú antipsychotiká. NMS ani rabdomyolýza neboli zaznamenané pri používaní Duodopy.
- Pacientov je potrebné pravidelne sledovať kvôli vzniku poruchy kontroly impulzov. Pacientov a ich ošetrovateľov je potrebné upozorniť, že pri liečbe dopamínovými agonistami a/alebo pri inej dopamínergickej liečbe s obsahom levodopy vrátane Duodopy 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. Je nejasné, či pozorované zvýšené riziko vzniká v dôsledku Parkinsonovej choroby alebo z iných príčin, ako sú napr. lieky, používané v liečbe Parkinsonovej choroby. Preto sa pri používaní Duodopy odporúča pacientom a ich ošetrovateľom lekárom robiť pravidelné kontroly na odhalenie melanómu. Je ideálne, aby pacienti absolvovali pravidelné vyšetrenie kože lekármi so zodpovedajúcou špecializáciou (napr. dermatológmi).
- Ak sa vyžaduje celková anestézia, v liečbe Duodopou je možné pokračovať kým je pacientovi dovolené perorálne prijímať tekutiny a lieky. Pokiaľ musí byť liečba dočasne prerušená, Duodopu možno opäť podať v rovnakej dávke ako predtým, akonáhle môže pacient prijímať tekutiny perorálne.
- Aby sa znížilo riziko dyskinéz vyvolaných levodopou, môže byť potrebné znížiť dávku Duodopy.
- Pri dlhodobej liečbe Duodopou sa odporúča pravidelné hodnotenie hepatálnej, hematopoetickej, kardiovaskulárnej a renálnej funkcie.
- Duodopa obsahuje hydrazín, degradačný produkt rozkladu karbidopy, ktorý môže byť genotoxický a pravdepodobne karcinogénny. Priemerná odporúčaná denná dávka Duodopy je 100 ml, ktorá obsahuje 2 g levodopy a 0,5 g karbidopy. Odporúčaná maximálna denná dávka je 200 ml. To zahŕňa vystavenie hydrazínu v priemere do 4 mg/deň, s maximom 8 mg/deň. Klinicky význam expozície hydrazínu nie je známy.
- Predchádzajúca operácia hornej časti gastrointestinálneho traktu môže spôsobiť problémy s gastrotómiou alebo jejunostómiou.
- V klinických štúdiách a počas postmarketingového obdobia boli hlásené komplikácie liečby, ako je absces, bezoár, ileus, erózie/vredy v mieste implantácie, intestinálne krvácanie, ischémia čreva, obštrukcia čreva, perforácia čreva, intususcepcia, pankreatitída, peritonitída, pneumónia (vrátane aspiračnej pneumónie), pneumoperitoneum, pooperačná infekcia rany a sepsa. Bezoáre sú zhrnuté zvyšky nestráviteľného materiálu (ako sú napríklad rastlinné alebo ovocné nestráviteľné vlákny) v gastrointestinálnom trakte. Väčšina bezoárov sa tvorí v žalúdku, ale môžu sa vyskytnúť aj inde v črevnom trakte. Bezoár okolo špičky jejunálnej sondy môže byť hlavnou príčinou vzniku črevnej obštrukcie alebo vzniku intususcepce. Príznakom vyššie

spomenutých komplikácií môže byť bolesť brucha. Niektoré prípady môžu mať závažné dôsledky, ako je napr. chirurgický zákrok a/alebo úmrtie. Pacientov je potrebné upozorniť, aby informovali svojho lekára, ak spozorujú niektorý z príznakov súvisiaci so stavmi uvedenými vyššie.

- Znížená schopnosť obsluhovať aplikačný systém (pumpa, koncovky sondy) môže viesť ku komplikáciám. U takýchto pacientov je nutná asistencia opatrovateľa (zdravotná sestra, ošetrovateľ alebo blízky príbuzný).
- Náhle alebo postupné zhoršenie bradykinézy môže poukazovať na nepriechodnosť v prístroji z akéhokoľvek dôvodu a musí byť vyšetrené.
- Syndróm dopamínovej dysregulácie (DDS) je návyková porucha pozorovaná u niektorých pacientov liečených karbidopou/levodopou, ktorá vedie k nadmernému užívaniu lieku. Pred začatím liečby majú byť pacienti a opatrovatelia upozornení na možné riziko vzniku DDS (pozri tiež časť 4.8).
- U pacientov liečených intestinálnym gélom obsahujúcim levodopu/karbidopu sa hlásila polyneuropatia. Pred začatím liečby a následne v pravidelných intervaloch vyšetrite u pacientov anamnézu alebo prejavy polyneuropatie a známe rizikové faktory.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní Duodopy s nasledujúcimi liekmi:

Antihypertenzíva

U pacientov užívajúcich antihypertenzíva sa po pridaní liečby kombináciou levodopa a inhibítora dekarboxylázy vyskytla symptomatická ortostatická hypotenzia. Je možné, že bude potrebné upraviť dávku antihypertenzíva.

Antidepresíva

Pri súbežnom užívaní tricyklických antidepresív a levodopy/karbidopy boli zriedkavo hlásené nežiaduce účinky vrátane hypertenzie a dyskinézy.

Anticholinergiká

Anticholinergiká môžu účinkovať synergicky s levodopou na znižovanie tremoru. Kombinované užívanie však môže zhoršiť abnormálne mimovoľné pohyby. Anticholinergiká môžu znížiť účinok levodopy oneskorením jej absorpcie. Môže byť potrebná úprava dávky Duodopy.

Inhibítory COMT (tolkapón, entakapón)

Súbežné užívanie inhibítora COMT (katechol-O-metyl transferáza) a Duodopy môže zvýšiť biologickú dostupnosť levodopy. Môže byť potrebná úprava dávky Duodopy.

Iné lieky

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

Duodopa môže byť používaná súbežne s odporúčanou dávkou MAO inhibítora, ktorý je selektívnym inhibítorm MAO typu B (napr. selegilínium-chloridu). Pri pridaní selektívneho inhibítora typu B môže byť potrebné zníženie dávky levodopy.

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

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

Sympatomimetiká môžu zvýšiť riziko kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov súvisiacich s levodopou.

Levodopa tvorí v gastrointestinálnom trakte cheláty so železom, čo vedie k zníženiu absorpcie levodopy.

Keďže levodopa je kompetitívna s niektorým aminokyselinami, u pacientov s diétou bohatou na bielkoviny môže byť narušené vstrebávanie levodopy.

Účinok súbežného podávania antacid a Duodopy na biologickú dostupnosť levodopy sa neštudoval.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne, resp. sú k dispozícii iba obmedzené údaje o použití levodopy/karbidopy u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Duodopa sa neodporúča počas gravidity a ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu, pokiaľ prínos pre matku neprevýši potenciálne riziko 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 levodopy/karbidopy alebo ich metabolitov u novorodencov/dojčiat. V priebehu liečby Duodopou je potrebné prerušiť dojčenie.

Fertilita

V predklinických štúdiách karbidopy alebo levodopy ako monoterapie neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky na fertilitu. S kombináciou levodopy a karbidopy sa štúdie zamerané na fertilitu u zvierat nevykonali.

4.7 Ovplyvnenie schopností viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Duodopa 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, u ktorých sa objavila ospalosť 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. obsluhovanie strojov) a to dovtedy, kým sa takéto opakované epizódy a ospalosť nevyriešia, pozri tiež časť 4.4.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky súvisiace s používaním lieku, ktoré sa často vyskytujú pri použití systému Duodopa, zahŕňajú nevoľnosť a dyskinézu.

Nežiaduce účinky, ktoré sa často vyskytujú v súvislosti so samotným systémom podávania Duodopy a so spôsobom jeho zavedenia do organizmu, zahŕňajú bolesť brucha, komplikácie pri zavedení sondy, nadmernú tvorbu granulačného tkaniva, erytém v mieste incízie, infekcie pooperačnej rany,

pooperačný výtok, bolesti spojené s chirurgickým zásahom a lokálne reakcie v mieste zavedenia sondy.

Väčšina týchto nežiaducich reakcií bola v štúdiách hlásená v krátkom čase po zavedení perkutánnej endoskopической gastrostómie a vyskytovala sa počas prvých 28 dní.

Nežiaduce účinky hlásené v súvislosti s Duodopou

Bezpečnosť Duodopy sa porovnávala so štandardnou perorálnou formou levodopy/karbidopy (100 mg/25 mg) u celkového počtu 71 pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou v randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojito placebom kontrolovanej štúdií s aktívnymi kontrolami, ktorá trvala 12 mesiacov. Ďalšie informácie o bezpečnosti sa získali z otvorenej fázy 12- mesačnej štúdie u 354 pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou a z otvorenej fázy predĺžených štúdií.

Vo všetkých štúdiách, bez ohľadu na dizajn štúdie (dvojito zaslepená alebo otvorená), bola u pacientov používajúcich Duodopu vykonaná analýza s cieľom sumarizácie všetkých nežiaducich účinkov. Ďalšia analýza u pacientov používajúcich Duodopu alebo placebo v géli bola zameraná na podávanie lieku prostredníctvom PEG-J sondy, s cieľom zhrnúť nežiaduce účinky súvisiace s operačným výkonom ako aj so samotným systémom na podanie lieku, a to vo všetkých štúdiách, bez ohľadu na dizajn štúdie (dvojito zaslepená alebo otvorená).

Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií na liek, použitú metódu a systém na podanie lieku vyplývajúce z nežiaducich udalostí spojených s liečbou v štúdiách, spolu s nežiaducimi reakciami hlásenými po uvedení Duodopy na trh sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Údaje o nežiaducich účinkoch získané z klinických štúdií a zo skúseností po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ^a (≥ 1/10)	Časté ^a (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté ^b (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé ^b (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáma frekvencia výskytu (po uvedení lieku na trh)
Nežiaduce účinky v súvislosti s liekom					
Infekcie a nákazy	infekcie močových ciest				
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia	leukopénia trombocytopénia		
Poruchy imunitného systému					anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	úbytok hmotnosti	zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšenie hladín aminokyselín (zvýšenie kyseliny metylmalónovej), zvýšenie hladiny homocysteínu v krvi, zníženie chuti do jedla, deficit vitamínu B6, deficit vitamínu B12			
Psychické poruchy	úzkosť, depresia, nespavosť	abnormálne sny, agitovanosť, stav zmätenosti, halucinácie,	dokonané suicidium, demencia, dezorientovanosť,	neobvyklé myslenie	syndróm dopamínovej dysregulácie ^d

		impulzívne správanie ^c , psychotické poruchy, náhle epizódy spánku, poruchy spánku	euforická nálada, strach, zvýšenie libida (pozri časť 4.4), nočná mora, suicidálny pokus		
Poruchy nervového systému	dyskinéza, Parkinsonova choroba	závrat, dystónia, bolesť hlavy, hypoastézia, On a Off fenomén, parestézie, polyneuropatia, somnolencia, synkopa, tras	ataxia, krč, porucha chôdze		
Poruchy oka			glaukóm s uzavretým uhlom, blefarospasmus, diplopia, ischemická neuropatia zrakového nervu, zahmlené videnie		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		nepriavidelná akcia srdca	palpitácie		
Poruchy ciev	ortostatická hypotenzia	hypertenzia, hypotenzia	flebitída		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe, bolesť v orofaryngu	bolesť na hrudníku, dysfónia	respiračné abnormality	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť, zápcha	distenzia brucha, hnačka, suchosť v ústach, porucha chuti, dyspepsia, dysfágia, flatulencia, vracanie	zvýšené vylučovanie /sekrécia /slín	bruxizmus, zmeny sfarbenia slín, glosodýnia, čkanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		kontaktná dermatitída, hyperhidróza, periferný edém, pruritus, vyrážka	alopécia, erytém, žihľavka	zmeny sfarbenia potu, malígný melanóm (pozri časť 4.4)	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové spazmy, bolesti v oblasti krku			
Poruchy obličiek a močových ciest		inkontinencia moču, retencia moču	chromatúria	priapizmus	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, bolesť, asténia	nepokoj		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	pád				

Nežiaduce účinky spojené so systémom na podanie Duodopy a s jeho zavedením do organizmu					
Trieda orgánových systémov	Veľmi časté^a (≥ 1/10)	Časté^a (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté^b (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé^b (≥ 1/10 000 až < 1/1000)	Neznáma frekvencia výskytu (po uvedení lieku na trh)
Infekcie a nákazy	pooperačná infekcia rany	celulitída v mieste incízie, infekcia po výkone	pooperačný absces		sepsa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	neprijemné pocity v bruchu, bolesť v epigastriu, peritonitída, pneumoperitoneum	bezoár (pozri časť 4.4), ischemická kolitída, gastrointestinálna ischemia, gastrointestinálna obštrukcia, intususcepcia, pankreatitída, krvácanie z tenkého čreva, vred tenkého čreva, perforácia hrubého čreva		perforácia žalúdka, gastrointestinálna perforácia, ischemia tenkého čreva, perforácia tenkého čreva
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		pneumónia/ aspiračná pneumónia			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	nadmerná tvorba granulačného tkaniva				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	komplikácie spojené so zavedením systému na podávanie lieku ^c	dislokácia systému na podanie lieku, oklúzia systému na podávanie lieku			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	erytém v mieste incízie, pooperačný výtok, bolesť spojená s výkonom, reakcia v mieste výkonu	komplikácia gastrointestinostómie, bolesť v mieste incízie, pooperačný ileus, komplikácia po výkone, neprijemné pocity po výkone, krvácanie po výkone			

^a Nežiaduce účinky pozorované v klinických štúdiách. Priradené frekvencie odrážajú frekvencie výskytu nežiaducich účinkov, bez ohľadu na kauzalitu priradenú skúšajúcim.

^b Nežiaduce účinky pozorované u Duodopy, bez určenia frekvencie ich výskytu. Príslušné frekvencie výskytu sú založené na informáciách z minulosti týkajúcich sa perorálne užíwanej levodopy/karbidopy.

^c Poruchy kontroly impulzov: U pacientov liečených agonistami dopamínu a/alebo dopamínergnými liekmi obsahujúcimi levodopu, vrátane Duodopy, sa môžu prejaviť symptómy ako chorobné hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácanie alebo nakupovanie a záchvatovité a nutkavé prejedanie sa (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

^d Syndróm dopamínovej dysregulácie (DDS) je návyková porucha pozorovaná u niektorých pacientov liečených levodopou/karbidopou. U pacientov s touto poruchou dochádza ku kompulzívnemu zneužívaniu dopamínergných

liekov v dávkach vyšších, ako sú dávky primerané na kontrolu motorických príznakov, čo môže mať v niektorých prípadoch za následok závažné dyskinézy (pozri tiež časť 4.4).

° Komplikácia spojená so zavedením systému na podávanie lieku bola hlásená pomerne často tak v prípade nazojejunálnej sondy, ako aj u PEG-J. Tento nežiaduci účinok bol hlásený súčasne s 1 alebo viacerými z nasledujúcich nežiaducich účinkov, pozorovaných u nazojejunálnej sondy: bolesť orofarynxu, distenzia brucha, bolesť brucha, nepríjemné pocity v bruchu, bolesť, podráždenie hrdla, gastrointestinálne poranenie, krvácanie z pažeráku, úzkosť, dysfágia a vracanie. U PEG-J sondy bol tento nežiaduci účinok hlásený spolu s 1 alebo viacerými z nasledujúcich nežiaducich účinkov: bolesť brucha, nepríjemné pocity v bruchu, distenzia brucha, flatulencia alebo pneumoperitoneum. Ďalšie nežávažné nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené súčasne s komplikáciami pri zavedení systému na podávanie lieku, zahŕňali nepríjemné pocity v bruchu, bolesť v epigastriu, vred duodena, krvácanie z duodenálneho vredu, erozívnu duodenitídu, erozívnu gastritídu, gastrointestinálne krvácanie, peritonitídu, pneumoperitoneum, vred v tenkom čreve.

Dislokácia jejunálnej sondy späť do žalúdka alebo blokáda sondy vedie k opätovnému výskytu výkyvov motoriky.

Nasledujúce ďalšie nežiaduce účinky (uvedené podľa konvencií MedDRA) boli pozorované u perorálne podávanej levodopy/karbidopy a môžu sa tiež vyskytnúť aj u Duodopy:

Tabuľka 2. Nežiaduce účinky pozorované u perorálne podávanej levodopy/karbidopy

Trieda orgánových systémov	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)
Poruchy krvi a lymfatického systému	hemolytická anémia	agranulocytóza
Poruchy nervového systému	kŕč žuvacieho svalstva, malígny neuroleptický syndróm (pozri časť 4.4)	
Poruchy oka	Hornerov syndróm, mydriáza, okulogyrická kríza	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	angioedém, Henochova-Schönleinova purpura	

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

Najvýznamnejšími klinickými symptómami predávkovania levodopou/karbidopou sú dystónia a dyskinéza. Blefarospazmus môže byť prvotným znakom predávkovania.

Liečba akútneho predávkovania Duodopou je vo všeobecnosti rovnaká ako pri akútnom predávkovaní levodopou. Pyridoxín však nemá žiaden vplyv na zrušenie účinku Duodopy.

Má sa monitorovať EKG a pacient má byť starostlivo pozorovaný pre možnosť vzniku arytmií, a ak je potrebné, má sa podať adekvátna antiarytmická liečba. Je potrebné zobrať do úvahy možnosť, že pacient okrem Duodopy užíva aj iné lieky. Neboli zaznamenané žiadne skúsenosti s dialýzou, preto jej význam v liečbe predávkovania nie je známy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, levodopa a inhibítor dekarboxylázy.
ATC kód: N04BA02

Mechanizmus účinku:

Duodopa je kombinácia levodopy a karbidopy (pomer 4:1) vo forme gélu na kontinuálne intestinálne podávanie pri pokročilej Parkinsonovej chorobe s ťažkými motorickými fluktuáciami a hyper-/dyskinézou. Levodopa je metabolickým prekursorom dopamínu, ktorý zmiernuje príznaky Parkinsonovej choroby dekarboxyláciou dopamínu v mozgu. Karbidopa, ktorá neprechádza hematoencefalickou bariérou, inhibuje extracerebrálnu dekarboxyláciu levodopy, čím zvyšuje množstvo levodopy, ktorá je k dispozícii na transport do mozgu a transformáciu na dopamín. Bez súčasného podávania karbidopy by bolo na dosiahnutie požadovaného účinku nutné oveľa väčšie množstvo levodopy. Intestinálna infúzia individuálne upravených dávok Duodopy udržiava stabilné plazmatické koncentrácie levodopy v rámci individuálnych terapeutických rozmedzí.

Farmakodynamické účinky:

Intestinálna terapia Duodopou zmiernuje motorické fluktuácie a znižuje OFF-periódu u pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou, ktorí boli dlhodobo liečení kombináciou levodopy a inhibítora dekarboxylázy v tabletovej forme. Zníženie motorických fluktuácií a hyper-/dyskinéz je spôsobené nižšou variabilitou plazmatických koncentrácií v porovnaní s perorálnym podávaním levodopy/karbidopy, čo umožňuje liečbu v užšom terapeutickom rozmedzí. Terapeutické účinky na motorické fluktuácie a hyper-/dyskinézy sa často dosiahnú už počas prvého dňa liečby.

Klinická účinnosť a bezpečnosť:

Účinnosť Duodopy sa potvrdila v dvoch 12-týždňových, multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, dvojito placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 s aktívnou kontrolou a paralelnými skupinami. Tieto štúdie mali rovnaký dizajn a boli zamerané na účinnosť, bezpečnosť a znášanlivosť Duodopy 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 trpeli na perzistujúce výkyvy motoriky. Celkovo zahŕňali 71 pacientov. Výsledky týchto dvoch štúdií sa zosumarizovali 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[®]) s použitím údajov z posledného dokumentovaného vyšetrenia (analýza *LOCF*), preukázal štatisticky významný priemerný rozdiel stanovený metódou najmenších štvorcov (least square, LS) v prospech skupiny liečenej Duodopou (tabuľka 3).

Výsledky týkajúce sa primárneho cieľového ukazovateľa štúdie boli podporené analýzou opakovaných meraní modelovaním zmiešaných účinkov (Mixed Model Repeated Measure (MMRM)), ktorá hodnotila zmenu oproti východiskového stavu pri každej návšteve počas trvania štúdie. Táto analýza "Off" periódy preukázala v 4. týždni štatisticky významnejšie zlepšenie v skupine pacientov liečených Duodopou v porovnaní so skupinou liečenou perorálne podávanou kombináciou levodopy a karbidopy. 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 od východiskového stavu v priemerných denných normalizovaných "On" periódach bez rušivých dyskinéz na základe údajov v "Denníku parkinsonika" (Parkinson's Disease Diary[®]) medzi skupinou pacientov liečených Duodopou a u skupín s aktívnou kontrolou.

Východiskové hodnoty sa zozbierali 3 dni pred randomizáciou a po uplynutí 28 dní od standardizácie perorálnej liečby.

Tabuľka 3. Zmena od východiskovej hodnoty po dosiahnutie cieľového ukazovateľa štúdie v periódach "Off" a "On" bez rušivých 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
Primárne meranie						
"Off" perióda						
Aktívne kontroly ^a	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
Duodopa	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
Sekundárne meranie						
"On" perióda bez rušivých dyskinéz						
Aktívne kontroly	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Duodopa	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059

SD = štandardná odchýlka (standard deviation); SE = štandardná chyba (standard error)

^a. Aktívne kontroly liečené perorálne podávanou levodopou/karbidopou, 100/25 mg tablety

Analýzy ďalších sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti, vykonané stupňovitým testovacím postupom preukázali štatisticky významne lepšie výsledky u Duodopy ako u perorálne podanej levopopy/karbidoy v záverečnom sumarizovaní "Dotazníka parkinsonika" (Parkinson's Disease Questionnaire, (PDQ-39) Summary Index (*Parkinson's disease-related quality of life - kvalita života v súvislosti s Parkinsonovou chorobou*), v hodnotení celkového klinického účinku (Clinical Global Impression (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). Záverečné zosumarizovanie dotazníka PDQ-39 preukázalo zníženie o 10,9 bodu v týždni 12 oproti východiskovému stavu. Ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele, t. j. UPDRS v časti III Skóre, EQ-5D Súhrnný index a ZBI Celkové skóre na základe stupňovitého testovacieho postupu štatistickú významnosť nedosiahli.

Otvorená jednoramenná multicentrická štúdia fázy 3 bola zameraná na hodnotenie dlhodobej bezpečnosti a znášanlivosti Duodopy, podávanej dlhší čas ako 12 mesiacov celkovo 354 pacientom. Cieľovou skupinou pacientov boli pacienti s pokročilou Parkinsonovou chorobou, ktorí napriek optimalizovanej liečbe dostupnými antiparkinsonikami trpeli na 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 v "On" perióde bez dyskinéz.

Otvorená, randomizovaná, multicentrická štúdia fázy 3 bola zameraná na hodnotenie účinku Duodopy na dyskinézu v porovnaní s optimalizovanou medicínskou liečbou dostupnými antiparkinsonikami (Optimized Medical Treatment, OMT) počas 12 týždňov u 61 pacientov. Cieľovou skupinou 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) ≥ 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 Duodopy v porovnaní s OMT pre „On“ periódu bez rušivej 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.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť Duodopy u pacientov do veku 18 rokov sa nesledovala a podávanie pacientom mladším ako 18 rokov sa neodporúča.

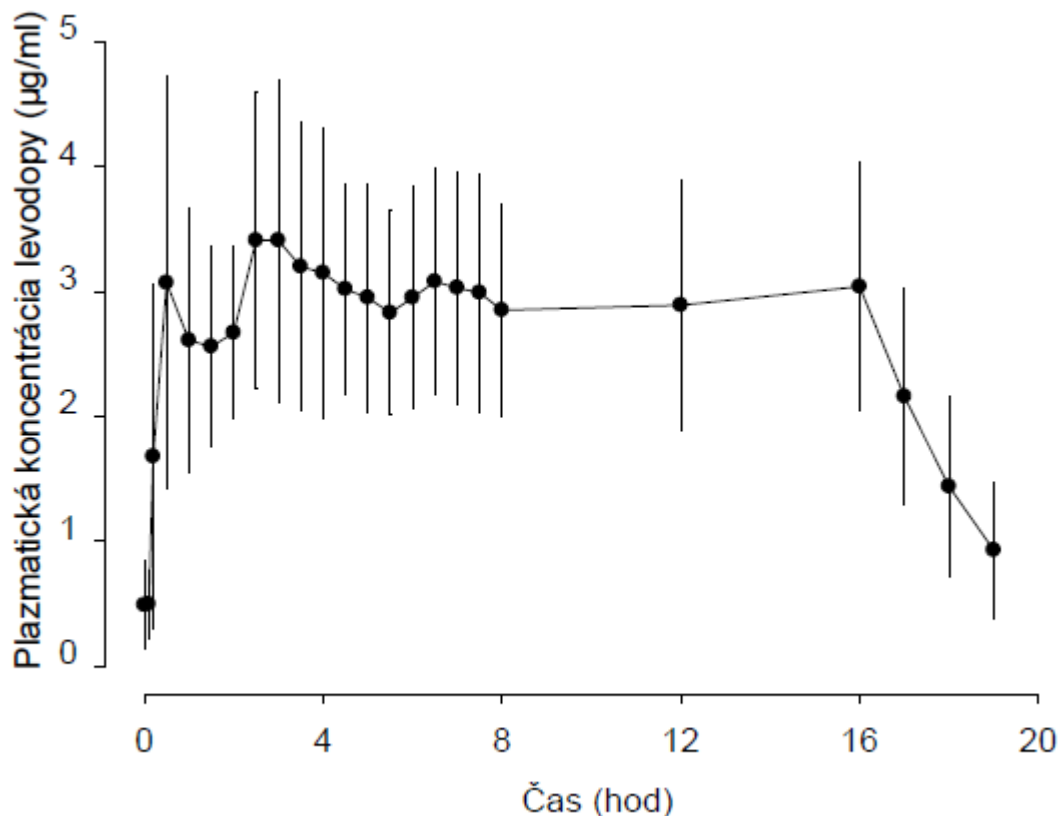
5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Duodopa sa podáva *prostredníctvom* sondy, zavedenej priamo do duodena alebo jejuna. Levodopa je rýchlo a efektívne absorbovaná z čreva pomocou vysokokapacitného transportného systému pre aminokyseliny. Absolútna biologická dostupnosť levodopy po perorálnom podaní levodopy/karbidopy vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním, je 84 % - 99 %. Farmakokinetická analýza celej populácie pacientov v štúdiu naznačuje, že biologická dostupnosť levodopy z Duodopy je porovnateľná s perorálne podanou levodopou/karbidopou (v tabletoch so silou 100/25 mg).

Vo fáze 1 klinickej štúdie sa po intrajejunálnom podaní Duodopy terapeutické hladiny levodopy v plazme dosiahli veľmi rýchlo a v priebehu celého podania infúzie boli hladiny levodopy konzistentné. Po ukončení infúzie hladiny levodopy rýchlo klesali (Graf 1). Individuálna variabilita plazmatických hladín levodopy u jednotlivých pacientov v rozmedzí 2 až 16 hodín od začiatku podávania infúzie bola nízka (13 %).

Graf 1. Plazmatické koncentrácie (priemer ± štandardná odchýlka) versus časový profil levodopy pri podaní 16-hodinovej infúzie Duodopy



V dvojito zaslepenej štúdií fázy 3 s aktívnymi kontrolami bola individuálna variabilita plazmatických koncentrácií levodopy u jednotlivých pacientov liečených Duodopou nižšia (21 %) ako u pacientov liečených perorálne podanou levodopou/carbidopou v dávke 100/25 mg vo forme obalených tabliet (67 %).

Distribúcia

Levodopa je súbežne podávaná s karbidopou, inhibítorom dekarboxylázy, čo zvyšuje biologickú dostupnosť levodopy a znižuje jej klírens. Klírens levodopy je 0,3 l/hodín/kg, distribučný objem levodopy je 0,9 až 1,6 l/kg, pokiaľ sa podáva súčasne s inhibítorom dekarboxylázy. Pomer rozdelenia levodopy medzi erytrocytmi a plazmou je približne 1. Väzba levodopy na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná (okolo 10 – 30 %). Levodopa je transportovaná do mozgu mechanizmom nosičov veľkých neutrálnych aminokyselín.

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

Biotransformácia a eliminácia

Pri súbežnom podaní s karbidopou je polčas vylučovania levodopy približne 1,5 hodiny. Levodopa je úplne metabolizovaná a jej metabolity sú vylučované hlavne do moču. Sú známe 4 metabolické cesty, avšak levodopa sa prevažne 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.

Ak sa levodopa podáva súčasne s karbidopou, dekarboxyláza je inhibovaná a metabolizmus prebieha hlavne cez katechol-O-metyltransferázu (COMT). Pri O-metylácii levodopy účinkom COMT vzniká 3-O-metyldopa.

Karbidopa sa metabolizuje na dva hlavné metabolity (kyselinu α -metyl-3-metoxy-4-hydroxyfenylpropionovú a kyselinu α -metyl-3,4-dihydroxyfenylpropionovú). Tieto 2 metabolity sú

primárne vylučované močom v nezmenenej forme alebo ako glukuronidové konjugáty. 30 % celkovej exkrécie do moču predstavuje karbidopa v nezmenenej forme. Eliminačný polčas karbidopy sú približne 2 hodiny.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Zníženie výkyvov plazmatickej koncentrácie levodopy zmiernuje fluktuácie v terapeutickovej odpovedi. Potrebná dávka pri pokročilej Parkinsonovej chorobe sa značne líši, a preto je veľmi dôležité, aby bola dávka individuálne upravená na základe klinickej odpovede. Vznik tolerancie u Duodopy nebol pozorovaný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a kancerogénneho 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 karbidopy. V štúdiách na zvieratách hydrazín preukázal významnú systémovú toxicitu, najmä pri expozícii inhaláciou. 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 aj časť 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ karmelózy
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené: 15 týždňov.

Po otvorení: ihneď použiť. Liek sa musí použiť do 24 hodín po vybratí z chladničky. Akúkoľvek nespotrebovanú časť lieku je potrebné znehodnotiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte a prepravujete v chlade (2 °C - 8 °C).

Kazetu uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Celkové množstvo 100 ml v PVC vaku, vloženom v tvrdej plastovej kazete, ktorá chráni vak. 1 balenie obsahuje 7 kaziet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Kazety sú určené len na jednorazové použitie.

Nepoužívajte opakovane už otvorenú kazetu.
Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má vrátiť do lekárne.
Prázdne/použitú kazetu sa majú vrátiť do lekárne na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

27/0389/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. október 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. február 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023