

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duodopa, 20 mg/ml + 5 mg/ml, żel dojelitowy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera 20 mg lewodopy oraz 5 mg karbidopy (w postaci jednowodnej).

100 ml zawiera 2000 mg lewodopy oraz 500 mg karbidopy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel dojelitowy.

Żel koloru białego do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje motoryczne oraz hiperkineza i dyskineza, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników.

Przed założeniem cewnika na stałe konieczne jest uzyskanie odpowiedniej reakcji klinicznej na preparat Duodopa podczas próbnego podawania przez tymczasowy cewnik nosowo-dwunastniczy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Duodopa jest żelem do podawania dojelitowego w sposób ciągły. Podczas długotrwałego stosowania żel należy podawać za pomocą przenośnej pompy bezpośrednio do dwunastnicy lub górnej części jelita czczego, poprzez przezskórną gastrostomię endoskopową wyposażoną w założony na stałe cewnik dojelitowy. Jeśli z jakiegoś powodu nie można wykonać przezskórnej gastrostomii endoskopowej, można rozważyć wykonanie gastrojejunostomii pod kontrolą radiologiczną. Założenie gastrostomii lub gastrojejunostomii oraz dostosowanie dawki leku należy przeprowadzić przy współpracy z poradnią neurologiczną.

Zaleca się założenie tymczasowego cewnika nosowo-dwunastniczego w celu ustalenia, czy pacjent pozytywnie reaguje na taką metodę leczenia oraz w celu dostosowania dawki przed rozpoczęciem leczenia przez cewnik założony na stałe.

Dawka powinna być indywidualnie dostosowana, w celu osiągnięcia optymalnej reakcji klinicznej, która oznacza maksymalizację okresu działania dawki (*ON*) podczas dnia poprzez minimalizację liczby epizodów końca dawki (*OFF*) oraz czasu trwania spowolnienia ruchowego końca dawki, oraz minimalizację okresu działania dawki (*ON*) ze znaczną dyskinezą. Patrz zalecenia w punkcie *Dawkowanie*.

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

Leczenie preparatem Duodopa poprzez cewnik założony na stałe może być przerwane w dowolnym momencie, poprzez usunięcie cewnika i umożliwienie wygojenia rany. Leczenie należy następnie kontynuować podając doustne leki zawierające lewodopę z karbidopą.

Dawkowanie:

Całkowita dawka dobową preparatu Duodopa składa się z trzech indywidualnie dostosowanych dawek: porannej (bolus), ciągłej dawki podtrzymującej, oraz dawek dodatkowych (bolus).

Dawka poranna: Dawka poranna (bolus) jest podawana za pomocą pompy w celu szybkiego osiągnięcia stężenia terapeutycznego leku (w ciągu 10-30 minut). Dawkę należy obliczyć na podstawie poprzednio przyjmowanej przez pacjenta dawki porannej lewodopy + objętość konieczna do wypełnienia cewnika. Zazwyczaj dawka poranna wynosi 5-10 ml, co odpowiada 100-200 mg lewodopy. Całkowita dawka poranna nie powinna przekroczyć 15 ml (300 mg lewodopy).

Ciągła dawka podtrzymująca: Istnieje możliwość dostosowywania dawki podtrzymującej stopniowo po 2 mg/godzinę (0,1 ml/godzinę). Dawkę należy wyliczyć na podstawie wcześniej przyjmowanej przez pacjenta dziennej dawki lewodopy. W przypadku odstawienia leczenia uzupełniającego należy dostosować dawkę preparatu Duodopa. Ciągła dawka podtrzymująca jest dostosowywana indywidualnie. Powinna mieścić się w zakresie 1-10 ml/godzinę (20-200 mg lewodopy/godzinę) i zazwyczaj wynosi 2-6 ml/godzinę (40-120 mg lewodopy/godzinę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 200 ml (patrz punkt 4.4). W wyjątkowych przypadkach konieczne może być podawanie większej dawki.

Przykład:

Dzienna dawka lewodopy w preparacie Duodopa: 1640 mg/dobę

Dawka poranna (bolus): 140 mg = 7 ml (wyłączając ilość konieczną do wypełnienia cewnika jelitowego)

Ciągła dawka podtrzymująca: 1500 mg/dobę

1500 mg/dobę: 20 mg/ml = 75 ml preparatu Duodopa na dobę

Przyjmowanie jest obliczane dla okresu 16 godzin: 75 ml/16 godzin = 4,7 ml/godzinę.

Dodatkowe dawki (bolus): Podawane w razie konieczności, w przypadku występowania u pacjenta zespołów hipokinetycznych w ciągu dnia. Dodatkową dawkę należy dostosować indywidualnie, zazwyczaj wynosi ona 0,5-2,0 ml. W rzadkich przypadkach konieczne może być podanie większej dawki. Jeśli liczba dodatkowych dawek przekroczy 5 na dobę, należy zwiększyć dawkę podtrzymującą.

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

Preparat Duodopa można podawać w nocy, jeśli jest to uzasadnione medycznie.

Monitorowanie leczenia: Nagłe pogorszenie reakcji na leczenie, z nawracającymi fluktuacjami motorycznymi, powinno być podstawą do podejrzenia, że dalsza część cewnika przemieściła się z dwunastnicy do żołądka. Położenie cewnika należy określić przy pomocy prześwietlenia rentgenowskiego, a następnie, pod stałą kontrolą obrazu rentgenowskiego, umieścić go ponownie w dwunastnicy.

Dzieci i młodzież

Nie ma odpowiednich wskazań do stosowania preparatu Duodopa u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Istnieje znaczne doświadczenie w stosowaniu lewodopy z karbidopą u osób w podeszłym wieku. Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawione powyżej odzwierciedlają dane kliniczne będące wynikiem tego doświadczenia.

Zaburzenie czynności nerek lub wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Przerwanie leczenia

Pacjentów należy dokładnie obserwować w przypadku, gdy wymagane jest nagłe zmniejszenie dawki lub staje się konieczne odstawienie leczenia preparatem Duodopa, zwłaszcza jeśli pacjent otrzymuje leki przeciwpsychotyczne, patrz punkt 4.4.

W przypadku *podejrzewanej* lub *zdiagnozowanej* demencji oraz zwiększonej skłonności do występowania splątania, pompa pacjenta powinna być obsługiwana wyłącznie przez personel pielęgniarski lub osobę spokrewnioną zdolną do obsługi.

Zaraz przed użyciem, kasetkę należy podłączyć do przenośnej pompy, a całość podłączyć do cewnika nosowo-dwunastniczego lub portu przezbrzusznego/cewnika dwunastniczego do podawania leku, zgodnie z podanymi instrukcjami. Kasetki z lekiem są jednorazowego użytku i nie powinny być stosowane dłużej niż jeden dzień (do 16 godzin), nawet jeśli zawierają niewykorzystany preparat. Nie należy ponownie używać otwartej kasetki.

Pod koniec okresu ważności żel może przybrać lekko żółtą barwę. Nie wpływa to na stężenie leku ani na przebieg leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

Preparat Duodopa jest przeciwwskazany u pacjentów, u których występuje:

- nadwrażliwość na lewodopę, karbidopę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jaskra z wąskim kątem przesączania
- ciężka niewydolność wątroby lub nerek
- ciężka niewydolność serca
- ciężka arytmia sercowa
- ostry udar
- nie wolno równocześnie stosować nieselektywnych inhibitorów MAO ani selektywnych inhibitorów MAO typu A; należy je odstawić co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia preparatem Duodopa, patrz punkt 4.5.
- choroby, w przypadku których podawanie leków adrenomimetycznych jest przeciwwskazane, np. guz chromochłonny, nadczynność tarczycy oraz zespół Cushinga.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szereg ostrzeżeń i środków ostrożności odnosi się do lewodopy, a zatem również do preparatu Duodopa.

- Preparat Duodopa nie jest zalecany w leczeniu polekowych reakcji pozapiramidowych.
- Preparat Duodopa powinien być ostrożnie podawany pacjentom z ciężką chorobą sercowo-naczyniową lub płuc, astmą oskrzelową, chorobą nerek, wątroby lub wydzielania wewnętrznego, lub z chorobą wrzodową bądź drgawkami w wywiadzie.
- U pacjentów z wywiadem świadczącym o zawale mięśnia sercowego, u których utrzymuje się arytmia węzła przedsionkowego lub arytmia komorowa, czynność serca powinno się monitorować szczególnie dokładnie podczas początkowego dostosowywania dawki.
- Wszystkich pacjentów leczonych preparatem Duodopa należy dokładnie monitorować pod kątem zaburzeń psychicznych, depresji z tendencjami samobójczymi i innych poważnych zaburzeń psychicznych. Pacjenci z psychozą w wywiadzie lub aktualnie występującą powinni być leczeni ostrożnie.
- Należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu leków przeciwpsychotycznych o właściwościach blokowania receptorów dopaminowych, szczególnie antagonistów receptora D₂, a pacjenci powinni być dokładnie obserwowani pod kątem utraty działania przeciw chorobie Parkinsona, lub nasilenia objawów choroby Parkinsona, patrz punkt 4.5.
- Pacjentów z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem przesączania można leczyć preparatem Duodopa z zachowaniem ostrożności, pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane, a pacjent jest dokładnie monitorowany w celu wykrycia zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego.

- Duodopa może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku podawania preparatu pacjentom przyjmującym inne leki mogące powodować niedociśnienie ortostatyczne, patrz punkt 4.5.
- Lewodopa może wywoływać senność i epizody nagłego snu u pacjentów chorych na chorobę Parkinsona. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych.
- Po nagłym odstawieniu leków przeciw parkinsonizmowi obserwowano objawy przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome – NMS*), łącznie ze sztywnością mięśni, podwyższoną temperaturą ciała oraz zmianami stanu psychicznego (np. pobudzenie, splątanie, śpiączka) oraz ze zwiększoną aktywnością fosfokinazy kreatynowej w surowicy. U pacjentów z chorobą Parkinsona obserwowano rzadko rabdomiolizę wtórną do złośliwego zespołu neuroleptycznego lub ciężkich dyskinez. Dlatego pacjentów należy ściśle obserwować po nagłym zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu podawania lewodopy z karbidopą, szczególnie pacjentów przyjmujących neuroleptyki. Nie zgłaszano występowania NMS ani rabdomiolizy w związku z podawaniem preparatu Duodopa.
- Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym preparatem Duodopa mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjne lub napadowe objadanie się. W takich przypadkach zaleca się przeanalizowanie stosowanego leczenia..
- Jeśli konieczne jest zastosowanie ogólnego znieczulenia, leczenie preparatem Duodopa można kontynuować tak długo, jak długo pacjentowi wolno przyjmować płyny i leki doustne. Jeśli terapię trzeba czasowo przerwać, podawanie preparatu Duodopa można wznowić w tej samej dawce, jak tylko dozwolone będzie doustne przyjmowanie płynów.
- Dawka preparatu Duodopa może wymagać zmniejszenia w celu uniknięcia dyskinez wywołanych przez lewodopę.
- Podczas przedłużonej terapii preparatem Duodopa zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu sercowo-naczyniowego oraz nerek.
- Duodopa zawiera hydrazynę, produkt rozpadu karbidopy, która może być genotoksyczna i ewentualnie kancerogenna. Zalecana średnia dawka dobową preparatu Duodopa wynosi 100 ml, i zawiera 2 g lewodopy oraz 0,5 g karbidopy. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 200 ml. Zawartość hydrazyny przyjęta przy średniej dawce wynosi 4 mg/dobę, a przy dawce maksymalnej 8 mg/dobę. Znaczenie kliniczne przyjętej hydrazyny nie jest znane.
- Wykonywane w przeszłości zabiegi chirurgiczne w górnej części jamy brzusznej mogą powodować trudności w wykonaniu gastrostomii lub jejunostomii.
- Otrzymano pojedyncze doniesienia opisujące zatkanie rurki gastrostomijnej i (lub) niedrożność jelit z tworzeniem się bezoarów, wymagające wymiany cewnika i w rzadkich przypadkach przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Do wczesnych objawów zalicza się bóle brzucha, nudności i wymioty. W niektórych przypadkach stwierdzono owrzodzenie żołądka i jelit. Bezoary to ściśle upakowane skupiska niestrawionego pokarmu zatrzymane w przewodzie pokarmowym. Większość bezoarów zalega w żołądku, ale bezoary mogą się też znajdować w innych odcinkach przewodu pokarmowego.
- Obniżona zdolność do obsługiwanego urządzenia (pompa, przyłączanie cewnika) może prowadzić do powikłań. W przypadku takich pacjentów opiekun (np. pielęgniarka, pomocnik pielęgniarki, lub bliski krewny) powinien pomagać choremu.
- Nagłe lub stopniowe nasilanie się spowolnienia ruchowego może wskazywać na niedrożność urządzenia i powinno być zbadane w celu ustalenia przyczyny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących interakcji z preparatem Duodopa.

Wymienione poniżej interakcje znane są ze stosowania odtwórczych połączeń lewodopy z karbidopą.

Należy zachować ostrożność, gdy podczas stosowania preparatu Duodopa równocześnie podawane są następujące leki:

Leki przeciwnadciśnieniowe

Objawowe niedociśnienie ortostatyczne może wystąpić, gdy lewodopa oraz inhibitor dekarboksylazy zostaną dodane w leczeniu pacjentów otrzymujących leki przeciwnadciśnieniowe. Konieczne może być dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.

Leki przeciwdepresyjne

Podczas równoczesnego stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i lewodopy z karbidopą obserwowano rzadko działania niepożądane, takie jak nadciśnienie i dyskinezy (patrz punkt 4.3.).

Leki przeciwwcholinergiczne

Leki przeciwwcholinergiczne mogą działać synergistycznie z lewodopą w zakresie redukcji drżenia. Ich równoczesne stosowanie może jednak nasilać ruchy mimowolne. Leki przeciwwcholinergiczne mogą osłabiać działanie lewodopy poprzez spowalnianie jej wchłaniania. Konieczne może być dostosowanie dawki preparatu Duodopa.

Inhibitory COMT (tolkapon, entakapon)

Równoczesne stosowanie inhibitorów COMT (katecholo-O-metylotransferazy) oraz preparatu Duodopa może zwiększać biodostępność lewodopy. Konieczne może być dostosowanie dawki preparatu Duodopa.

Inne leki

Antagoniści receptorów dopaminy (niektóre leki przeciwpsychotyczne, np. fenotiazyny, butyrofenony i risperidon oraz leki przeciwwymiotne, np. metoklopramid), benzodiazepiny, izoniazyd, fenytoina i papaweryna, mogą osłabiać działanie terapeutyczne lewodopy. Pacjenci przyjmujący powyższe leki równocześnie z preparatem Duodopa powinni być dokładnie obserwowani w celu wykrycia utraty działania leczniczego.

Preparat Duodopa może być przyjmowany równocześnie z zalecanymi dawkami selektywnych inhibitorów MAO typu B (np. chlorowodorek selegiliny).

Równoczesne stosowanie selegiliny oraz lewodopy z karbidopą było związane z występowaniem poważnego niedociśnienia ortostatycznego.

Amantadyna nasila działanie lewodopy i może nasilać działania niepożądane związane z przyjmowaniem lewodopy. Konieczne może być dostosowanie dawki preparatu Duodopa.

Sympatykomimetyki mogą nasilać działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego związane z przyjmowaniem lewodopy.

Lewodopa tworzy chelaty z żelazem w przewodzie pokarmowym prowadzące do zmniejszenia wchłaniania lewodopy.

Ponieważ lewodopa konkuruje z niektórymi aminokwasami, wchłanianie lewodopy może być zaburzone u niektórych pacjentów na diecie bogatobiałkowej.

Nie badano wpływu przyjmowania środków zobojętniających sok żołądkowy i preparatu Duodopa na biodostępność lewodopy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania lewodopy z karbidopą u kobiet w ciąży. Dane z badań na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie, patrz punkt 5.3. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Preparat Duodopa nie powinien być stosowany podczas ciąży, chyba że korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu.

Laktacja

Lewodopa przenika do mleka kobiecego. Istnieją dowody, że leczenie lewodopą powoduje hamowanie laktacji. Nie wiadomo czy karbidopa przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że karbidopa przenika do mleka. Bezpieczeństwo lewodopy i karbidopy u niemowląt nie jest znane. Duodopa nie powinna być stosowana podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lewodopa i karbidopa mogą powodować zawroty głowy i hipotonię ortostatyczną. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów oraz obsługi urządzeń mechanicznych. Pacjenci leczeni preparatem Duodopa, u których występuje senność i (lub) nagłe zaśnięcia, muszą być poinformowani o konieczności unikania prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności, podczas których upośledzenie czujności mogłoby stanowić zagrożenie dla nich samych lub dla innych osób (np. podczas obsługi maszyn) i prowadzić do poważnych obrażeń ciała lub śmierci, dopóki takie nawracające epizody i senność nie ustąpią, patrz także punkt 4.4.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące często podczas stosowania lewodopy z karbidopą związane są z ośrodkowym działaniem neurofarmakologicznym dopaminy. Reakcje te mogą być zwykle zmniejszone przez zmniejszenie dawkowania lewodopy.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			leukopenia, niedokrwistość hemolityczna i niehemolityczna, małopłytkowość	agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	brak łaknienia	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne	omamy, splątanie, koszmary nocne, senność, zmęczenie, bezsenność, depresja z bardzo rzadkimi próbami samobójczymi, euforia, ośpienie, epizody psychotyczne, uczucie pobudzenia		pobudzenie, lęk, zmniejszona zdolność myślenia, dezorientacja, zwiększony popęd płciowy, zdrętwienie	
Zaburzenia układu nerwowego	dyskinezy, ruchy choreatyczne oraz dystonia, epizody „ON-OFF”, zawroty głowy, spowolnienie ruchowe (epizody „ON-OFF”) ¹ , senność ²	ataksja, nasilenie drżenia rąk	złośliwy zespół neuroleptyczny, parestezje, upadki, nieprawidłowy chód, szczękoscisk, ból głowy, drgawki	
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie, kurcz powiek (patrz punkt 4.9), aktywacja utajonego zespołu Hornera, podwójne widzenie, rozszerzone źrenice, napad przymusowego patrzenia w górę z rotacją gałek ocznych	

Zaburzenia serca	uczucie bicia serca, nieregularny rytm serca			
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie ortostatyczne, skłonność do omdleń, omdlenia	nadciśnienie tętnicze	zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		chrypka, bóle w klatce piersiowej	duszności, nieprawidłowy wzorzec oddechowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, gorzki smak	zaparcia, biegunki, nadmierne wydzielanie śliny, utrudnione przełykanie, wzdęcia z oddawaniem gazów	niestrawność, bóle żołądka i jelit, ciemne zabarwienie śliny, zgrzytanie zębami, czkawka, krwawienie z przewodu pokarmowego, uczucie pieczenia języka, owrzodzenie dwunastnicy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		obrzęk	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, zaczerwienienie twarzy, wypadanie włosów, wysypka, zwiększone pocenie się, ciemny pot, czerniak złośliwy, choroba Schönleina-Henocha	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		skurcze mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		ciemny mocz	zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, priapizm	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie, złe samopoczucie		

¹ Spowolnienie ruchowe (epizody „ON-OFF”) może wystąpić po kilku miesiącach do kilku lat po rozpoczęciu leczenia lewodopą i jest prawdopodobnie związane z postępowaniem choroby. Konieczne może być dostosowanie dawkowania i odstępów pomiędzy dawkami.

² Lewodopa z karbidopą są związane z sennością, bardzo rzadko występowała nadmierna senność w ciągu dnia i epizody nagłego zaśnięcia.

Inne działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem połączenia lewodopy z karbidopą, w tym produktu Duodopa:

Zaburzenia kontroli impulsów: U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem Duodopa, może wystąpić uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjne lub napadowe objadanie się. (patrz punkt 4.4)

Badania laboratoryjne: Zgłaszano następujące nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych podczas leczenia lewodopą z karbidopą, które należy brać pod uwagę podczas leczenia pacjentów preparatem Duodopa: podwyższone stężenie azotu mocznikowego we krwi, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, LDH, zwiększone stężenie bilirubiny, glukozy we krwi, kreatyniny, kwasu moczowego, pozytywny wynik testu Coombsa oraz zmniejszone stężenie hemoglobiny i wartość hematokrytu. Zgłaszano zwiększoną liczbę białych krwinek, bakterii, oraz krew w moczu. Lewodopa z karbidopą, a zatem również preparat Duodopa, mogą powodować powstanie fałszywie dodatniego wyniku, gdy stosowany jest test paskowy do wykrywania ketonów w

moczu; reakcja ta nie ulega zmianie pod wpływem gotowania próbki moczu. Zastosowanie testu z oksydazą glukozy może dać fałszywie ujemne wyniki przy wykrywaniu glukozy w moczu.

Urządzenie: Komplikacje związane z urządzeniem są bardzo częste ($\geq 1/10$), np. zatkanie złączki, przemieszczenie cewnika dojelitowego. Przemieszczenie się cewnika dojelitowego do żołądka prowadzi do ponownego wystąpienia fluktuacji motorycznych (z powodu nieregularnych opróżnień żołądka z preparatu Duodopa do jelita cienkiego). Zwykle cewnik można umieścić w prawidłowym położeniu przy pomocy prowadnika do sterowania cewnikiem, wprowadzając go do dwunastnicy pod kontrolą fluoroskopii. Zatkanie, załamania lub węzły cewnika powodują uruchomienie sygnału w pompie, informującego o wysokim ciśnieniu. Zatkaniami cewnika można zazwyczaj zaradzić przepłukując cewnik bieżącą wodą; załamanie, zasuplenie lub przemieszczenie cewnika może wymagać ponownego umocowania cewnika. W przypadku całkowitego braku działania cewnika lub pompy, pacjentowi należy podawać lewodopę z karbidopą doustnie, aż do usunięcia awarii. Przetoka zazwyczaj goi się bez powikłań. Bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym mogą jednak wystąpić bóle brzuszne, infekcje i przeciek soku żołądkowego, ale rzadko stanowią one długotrwały problem. Odnotowano powikłania, w tym perforację sąsiadujących struktur anatomicznych, zwłaszcza podczas umiejscawiania zestawu do przezskórnej gastrostomi endoskopowej (ang. PEG), krwawienia, zakażenie rany (najczęstsze powikłanie) i zapalenie otrzewnej. Miejscowe infekcje wokół przetoki mogą być leczone zachowawczo środkiem odkażającym. Rzadko zachodzi konieczność leczenia antybiotykami.

Informowano o pojedynczych przypadkach tworzenia się bezoaru (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Najbardziej znaczącym objawem klinicznym przedawkowania lewodopy z karbidopą jest dystonia i dyskineza. Kurcz powiek może być wczesnym objawem przedawkowania.

Postępowanie w przypadku ostrego przedawkowania podczas leczenia preparatem Duodopa jest podobne jak w przypadku ostrego przedawkowania lewodopy. Pirydoksyna nie jest jednak skuteczna w odwracaniu działania preparatu Duodopa. Należy zastosować monitorowanie EKG. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany w celu wykrycia arytmii; w razie konieczności należy zastosować odpowiednią terapię przeciwarrytmiczną. Należy wziąć pod uwagę możliwość przyjęcia przez pacjenta innych leków oprócz preparatu Duodopa. Brak jest doświadczeń ze stosowaniem dializy, zatem przydatność dializy w leczeniu przedawkowania nie jest znana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona; lewodopa i inhibitor dekarboksylazy, kod ATC: N04BA02.

Preparat Duodopa jest mieszaniną lewodopy i karbidopy (w stosunku 4:1) w postaci żelu, do ciągłego wlewu dojelitowego w zaawansowanej chorobie Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami motorycznymi oraz hiperkinezą i dyskinezą. Lewodopa, po zachodzącej w mózgu dekarboksylacji do dopaminy, łagodzi objawy choroby Parkinsona. Karbidopa, która nie przenika przez barierę krew-mózg, hamuje obwodową dekarboksylację lewodopy, dzięki czemu więcej lewodopy może się przedostać do mózgu i ulec przekształceniu do dopaminy. Bez jednoczesnego podania karbidopy konieczne byłoby podanie dużo większych dawek lewodopy w celu osiągnięcia pożądanego działania.

Dojelitowe podawanie preparatu Duodopa zmniejsza fluktuacje motoryczne i wydłuża okres działania dawki „ON” u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy otrzymywali tabletki z lewodopą i inhibitorem dekarboksylazy przez wiele lat. Fluktuacje motoryczne oraz hiperkinezy i dyskinezy ulegają ograniczeniu z powodu utrzymywania stężenia lewodopy w osoczu na stałym poziomie w granicach indywidualnego „okna terapeutycznego”. Terapeutyczny wpływ na fluktuacje motoryczne oraz hiperkinezy i dyskinezy jest często osiągany podczas pierwszego dnia leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Preparat Duodopa jest podawany przez cewnik założony bezpośrednio do dwunastnicy. Lewodopa jest szybko i skutecznie wchłaniana z jelita poprzez wysokowydajny system transportowania aminokwasów. Lewodopa podawana w preparacie Duodopa ma tak samą biodostępność jak lewodopa podawana w postaci tabletek (81-98%). Zmiany stężenia lewodopy w osoczu pacjenta są wyraźnie mniejsze w przypadku preparatu Duodopa, ponieważ preparat jest podawany w ciągłym wlewie dojelitowym, przy którym częstotliwość opróżniania żołądka nie ma wpływu na wchłanianie. W przypadku wysokiej dawki porannej preparatu Duodopa, stężenie terapeutyczne lewodopy w osoczu osiągnięte jest w ciągu 10-30 minut.

Dystrybucja

Lewodopa jest podawana równocześnie z karbidopą, inhibitorem dekarboksylazy zwiększającym biodostępność i zmniejszającym klirens lewodopy. Klirens i objętość dystrybucji lewodopy podawanej łącznie z inhibitorem dekarboksylazy wynoszą odpowiednio 0,3 l/godzinę/kg masy ciała oraz 0,9-1,6 l/kg. Stopień wiązania lewodopy z białkami w osoczu jest nieistotny.

Metabolizm i wydalanie

Okres półtrwania w fazie eliminacji lewodopy wynosi 1-2 godziny. Lewodopa jest całkowicie metabolizowana, zaś metabolity są wydalone głównie w moczu. Znane są cztery szlaki metaboliczne lewodopy, spośród których dla lewodopy podawanej bez żadnego inhibitora enzymu najważniejsza jest dekarboksylacja. W przypadku lewodopy podawanej równocześnie z karbidopą dekarboksylaza jest hamowana, a najważniejszym szlakiem metabolicznym jest O-metylacja przez katecholo-O-metylotransferazę (COMT).

Związek farmakokinetyki z farmakodynamiką

Mniejsze wahania w stężeniu lewodopy w osoczu wpływają na zmniejszenie wahań reakcji na leczenie. W przypadku zaawansowanej choroby Parkinsona niezbędne dawki lewodopy znacznie się różnią i powinny być indywidualnie dostosowywane na podstawie reakcji klinicznej. Podawanie preparatu Duodopa nie było związane z rozwojem tolerancji na lek z upływem czasu. Przeciwnie, u wielu pacjentów po okresie zadowalającego leczenia preparatem Duodopa można stwierdzić, że niższa dawka lewodopy zapewnia odpowiednią reakcję kliniczną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne oparte na standardowych badaniach dotyczących bezpieczeństwa, farmakologii, toksyczności po dawce wielokrotnej, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego, toksycznego wpływu na rozmnażanie nie wykazały ryzyka dla ludzi. W badaniach toksycznego wpływu na rozmnażanie, zarówno lewodopa, jak i mieszanina karbidopy z lewodopą, powodowały u królików deformacje w obrębie trzewi i kośćca.

Hydrazyna jest produktem degradacji karbidopy. W badaniach na zwierzętach, działanie hydrazyny wykazało toksyczność ogólną, szczególnie w początkowej fazie ekspozycji. Wyniki tych badań wykazały, że hydrazyna jest hepatotoksyczna, ma działanie toksyczne na centralny układ nerwowy (nieopisywane przy podaniu doustnym) i jest genotoksyczna, jak również kancerogenna (patrz punkt 4.4).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karmeloza sodowa.
Woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 15 tygodni.

Po pierwszym otwarciu: zużyć natychmiast. Wyrzucić każdą niewykorzystaną ilość.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną „w trakcie używania”, przez 16 godzin w temperaturze 40°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Kasetkę przechowywać w zewnętrznym tekturowym pudełku, w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 ml w woreczku z PCV, umieszczonym w kasetce wykonanej z twardego plastiku celem ochrony.
7 kasetek w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Kasetki przeznaczone są do jednorazowego użytku.

Nie używać ponownie wcześniej otwartej kasetki.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Puste lub używane kasetki należy zwrócić do apteki w celu zniszczenia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11929

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

17.11.2005/ 08.06.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2013