

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Код Рег. №	20060683
Разрешение №	
ЗС/МА/МР -	63860 / 07-11-2023
Срещане №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуодоба 20 mg/ml + 5 mg/ml гел за прилагане в червата
Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml intestinal gel

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml гел съдържа 20 mg леводоба (levodopa) и 5 mg карбидоба монохидрат (carbidopa monohydrate).
100 ml съдържат 2000 mg леводоба и 500 mg карбидоба монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гел за прилагане в червата.

Почти бял до леко жълт гел.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Преди поставянето на постоянна перкутанна ендоскопска гастростомия с йеюнална сонда (PEG-J) трябва да се помисли за временна назодуоденална/назо-йеюнална сонда, за да се определи дали пациентът се повлиява благоприятно от този метод на лечение. В случаите, когато лекарят прецени, че такава оценка не е необходима, тестването с назо-йеюналната сонда може да се пропусне и лечението да започне направо с поставяне на PEG-J. Дозата трябва да се адаптира до получаване на оптимален клиничен отговор за всеки отделен пациент, което означава увеличаване до максимум на времето на нормалното функциониране (ON-време) през деня чрез свеждане до минимум на броя и продължителността на OFF-епизодите (брадикинезия) и да се намали до минимум ON-времето с инвалидизираща дискинезия. Вижте препоръките в точка 6.2.



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

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

Дозировка:

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

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

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

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

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

Пример:

Дневен прием на леводоба като Дуодоба: 1640 mg/ден

Сутрешна болус доза: 140 mg = 7 ml (като се изключи обемът за запълване на чревната тръба)

Продължителна поддържаща доза: 1500 mg/ден

1500 mg/ден: 20 mg/ml = 75 ml Дуодоба на ден

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

Допълнителни болус дози: Те трябва да се прилагат при нужда, ако пациентът стане хипокинетичен през деня. Допълнителната доза трябва да се регулира индивидуално, обикновено 0,5-2,0 ml. В редки случаи може да е необходима по-висока доза. Ако нуждата от допълнителни болус дози надвиши 5 на ден, трябва да се увеличи поддържащата доза. След първоначалното определяне на дозата трябва да се направи фино коригиране на сутрешната болус доза, поддържащата доза и допълнителните болус дози след няколко седмици.



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

Специални популации

Педиатрична популация

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

Гериатрична популация

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

Бъбречно/чернодробно увреждане

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

Прекъсване на терапията

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

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

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

4.3 Противопоказания

Дуодоба е противопоказан при пациенти с:

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Тесноъгълна глаукома
- Тежка сърдечна недостатъчност
- Тежка сърдечна аритмия
- Остър инсулт
- Неселективните МАО инхибитори и селективните МАО инхибитори тип А са противопоказани за приложение с Дуодоба. Тези инхибитори трябва да се спрат най-малко две седмици преди началото на лечението с Дуодоба. Дуодоба може да се прилага едновременно с



препоръчваната от производителя доза на MAO инхибитор със селективност тип В (например селегилин хидрохлорид) (вж. точка 4.5).

- Състояния, при които адренергичните средства са противопоказани, например феохромоцитом, хипертиреоидизъм и синдром на Cushing.

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

- Дуодопа не се препоръчва за лечение на лекарство-индуцирани екстрапирамидни реакции.
- Лечението с Дуодопа трябва да се извършва внимателно при пациенти с тежко сърдечно или белодробно заболяване, бронхиална астма, бъбречно, чернодробно или ендокринно заболяване или при анамнеза за пептична язва или конвулсии.
- При пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт с остатъчни предсърдни нодални или камерни аритмии сърдечната функция трябва да се проследява особено внимателно в периода на началното регулиране на дозировката.
- Всички пациенти, лекувани с Дуодопа, трябва да се проследяват внимателно за развитие на промени в психиката, депресия със суицидни тенденции и други сериозни психически промени. Пациенти с минала или налична психоза трябва да бъдат лекувани внимателно.
- Едновременно приложение с антипсихотици, блокиращи допаминовите рецептори, особено D2-рецепторни антагонисти, трябва да се извършва предпазливо, като пациентът трябва да се наблюдава внимателно за загуба на антипаркинсоновия ефект или влошаване на паркинсоновите симптоми, вижте точка 4.5.
- Пациенти с хронична широкоъгълна глаукома могат да се лекуват с Дуодопа с повишено внимание при добър контрол на вътреочното налягане, като пациентът внимателно се следи за промени във вътреочното налягане.
- Дуодопа може да предизвика ортостатична хипотония. Затова Дуодопа трябва да се прилага внимателно при пациенти, приемащи други лекарствени продукти, които могат да причинят ортостатична хипотония, вижте точка 4.5.
- Леводопа се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване при пациенти с болест на Паркинсон и затова трябва да се внимава при шофиране и работа с машини (вж. точка 4.7).
- При рязко прекъсване на антипаркинсонови лекарствени продукти е наблюдаван комплекс от симптоми, наподобяващ невролептичният малигнен синдром (НМС), включващ мускулна ригидност, повишена телесна температура, ментални промени (например ажитация, обърканост, кома) и повишени серумни нива на креатин фосфокиназата. При пациенти с болест на Паркинсон рядко са наблюдавани рабдомиолиза вследствие на невролептичен малигнен синдром или тежки дискинезии. Поради това пациентите трябва да се наблюдават внимателно при внезапно намаление или прекъсване на дозата на комбинациите леводопа/карбидопа, особено пациентите, получаващи антипсихотици. НМС и рабдомиолиза не съобщавани във връзка с Дуодопа.
- Пациентите трябва да се наблюдават редовно за развитие на нарушения на импулсивния контрол. Пациентите и грижещите се за тях лица трябва да са информирани, че поведенчески симптоми на нарушения на импулсивния контрол, включително патологично желание за залагане, повишено либидо и хиперсексуалност, компулсивно харчене или пазаруване, прекомерно и компулсивно хранене, могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични терапии, съдържащи леводопа, включително Дуодопа. Лечението трябва да се преоцени, ако се развият такива симптоми.



- Епидемиологични проучвания са показали, че пациентите с болест на Паркинсон имат по-висок риск от развитие на меланом отколкото общата популация. Не е ясно дали наблюдаваният повишен риск се дължи на болестта на Паркинсон или на други фактори, като приложението на лекарства за лечение на болестта. Поради това пациенти и лекари се съветват да следят редовно за меланом по време на приложението на Дуодоба за която и да е индикация. Най-добре е да се провеждат периодични прегледи на кожата от квалифицирани лица (например дерматолози).
- Ако се налага обща анестезия, лечението с Дуодоба може да продължи толкова дълго, колкото е разрешено на пациента да приема течности и лекарствени продукти през устата. Ако лечението трябва временно да се прекрати, Дуодоба може да се започне отново в същата доза веднага след като се разреши приемане на течности през устата.
- Може да се наложи намаляване на дозата на Дуодоба, за да се избягнат индуцираните от леводоба дискинезии.
- При продължителна терапия с Дуодоба е препоръчително периодично да се изследват чернодробната, хемопоетичната, сърдечно-съдовата и бъбречната функция.
- Дуодоба съдържа хидразин, продукт от разграждането на карбидоба, който може да бъде генотоксичен и възможно канцерогенен. Средната препоръчителна дневна доза на Дуодоба е 100 ml, съдържаща 2 g леводоба и 0,5 g карбидоба. Максималната препоръчителна дневна доза е 200 ml. Това включва хидразин до средна експозиция от 4 mg дневно с максимум от 8 mg дневно. Не е известна клиничната значимост на тази експозиция на хидразин.
- Прекарана хирургична интервенция в горната част на коремната кухина може да доведе до трудности в извършването на гастростомията или йеюностомията.
- Получени са съобщения от клиничните проучвания и наблюдения след пускане на пазара, включващи абсцес, безоар, илеус, ерозии/язви на мястото на имплантиране, чревни хеморагии, чревна исхемия, чревна обструкция, чревна перфорация, инвагинация, панкреатит, перитонит, пневмония (включително аспирационна пневмония), пневмоперитонеум, постоперативни инфекции на раните и сепсис. Безоарите представляват задържани количества от несмилаем материал (като несмилаеми влакна от зеленчуци или плодове) в чревния тракт. Повечето от безоарите остават в стомаха, но могат да останат и в други отдели на чревния тракт. Безоар около върха на йеюналната тръба може да изпълни функцията на начална точка за чревна непроходимост или образуването на инвагинация. Коремната болка може да бъде симптом на изброените усложнения. Някои от тези събития могат да доведат до сериозни последствия, като хирургична интервенция и/или смърт. Пациентите трябва да се съветват да съобщават на лекаря си, ако получат някои от симптомите, свързани с изброените състояния.
- Намалената способност за боравене със системата (помпа и свързване на тръбите) може да доведе до усложнения. При такива пациенти грижещите се за тях лица (например медицински сестри, помощни медицински сестри или близки роднини) трябва да помагат на пациента.
- Внезапно или постепенно влошаване на брадикинезията може да показва запушване на уреда по някаква причина и трябва да бъде разследвано.
- Синдром на нарушената допаминова регулация (Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS) е разстройство, свързано със зависимост, което води до прекомерно използване на продукта, наблюдавано при някои пациенти, лекувани с карбидоба/леводоба. Преди започване на лечение, пациентите и полагащите грижи за тях, трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от развитие на DDS (вж. също точка 4.8).
- Съобщава се за полиневропатия при пациенти, лекувани с леводоба/карбидоба гел за прилагане в червата. Преди започване на лечението пациентите трябва да бъдат оценени за наличие на анамнеза или признаци на полиневропатия и известни рискови фактори, както и периодично след това.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Антихипертензивни средства

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

Антидепресанти

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

Антихолинергици

Антихолинергичите могат да действат синергично с леводопа за намаляване на тремора. Въпреки това комбинираното приложение може да обостри абнормните неволеви движения. Антихолинергичите могат да намалят ефектите на леводопа чрез забавяне на абсорбцията. Може да е необходимо коригиране на дозата на Дуодопа.

Инхибитори на COMT (толкапон, ентакапон)

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

Други лекарствени продукти

Антагонистите на допаминовите рецептори (някои антипсихотици, например фенотиазини, бутирофенони и рисперидон, и антиеметици, например метоклопрамид), бензодиазепините, изониазид, фенитоин и папаверин могат да намалят терапевтичния ефект на леводопа. Пациентите, употребяващи тези лекарствени продукти заедно с Дуодопа, трябва да се наблюдават внимателно за загуба на терапевтичен отговор.

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

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

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

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

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



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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

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

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

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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



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

Нежелани реакции, съобщавани с Дуодоба

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

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

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

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

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

MedDRA-база данни на системо-органи класове	Много чести ^a (≥ 1/10)	Чести ^a (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести ^b (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки ^b (> 1/10 000 до < 1/1 000)	С неизвестна честота от постмаркетинговия период
Нежелани реакции, свързани с лекарствения продукт					
Инфекции и инфестации	Инфекции на пикочните пътища				
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Левкопения, тромбоцитопения		
Нарушения на имунната система					Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Намаление на теглото	Повишение на теглото, Повишено ниво на аминокиселини (повишена метилмалонова киселина), повишен			



		хомоцистеин в кръвта, намален апетит, дефицит на витамин В6, дефицит на витамин В12			
Психични нарушения	Тревожност, депресия, безсъние	Абнормни сънища, ажитация, обърканост, халюцинации, импулсивно поведение ^в , психотични разстройства, пристъпи на заспиване, нарушения на съня	Завършено самоубийство, деменция, дезориентация, еуфорично настроение, страх, увеличено либидо (вж. точка 4.4), кошмари, суицидни опити	Абнормно мислене	Синдром на нарушената допаминава регулация
Нарушения на нервната система	Дискинезия, болест на Паркинсон	Замайване, дистония, главоболие, хипоестезия, феномен „on и off“, парестезии, полиневропатия, сомнолентност, синкоп, тремор	Атаксия, конвулсии, нарушения на походката		
Нарушения на очите			Закритоъгълна глаукома, блефароспазм диплопия, исхемична невропатия на очния нерв, замъглено зрение		
Сърдечни нарушения		Неравномерна сърдечна дейност	Сърцебиене		
Съдови нарушения	Ортостатична хипотония	Хипертония, хипотония	Флебит		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея, отофарингеална болка	Гръдна болка, дисфония	Абнормно дишане	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, запек	Раздуване на корема, диария, сухота в устата,	Хиперсекреция на слюнка	Бруксизъм, обезцветяване на слюнката	



		дисгеузия, диспепсия, метеоризъм, повръщане		глосодиния, хълцане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Контактен дерматит, хиперхидроза, периферен оток, сърбеж, обрив	Алоpecia, еритем, уртикария	Обезцветява не на потта, малигнен меланом (вж. точка 4.4)	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми, болка във врата			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инконтиненция на урина, задръжка на урина	Хроматурия	Приапизъм	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, болка, астения	Общо неразположени е		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане				
Нежелани реакции, свързани с уреда и процедурата					
MedDRA-база данни на системо- органи класове	Много чести^a (≥ 1/10)	Чести^a (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести^b (≥ 1/1,000 до < 1/100)	Редки^b (> 1/10,000 до < 1/1,000)	С неизвестна честота от постмаркетингов ня период
Инфекции и инфестации	Следоператив на инфекция на раната	Целулит на мястото на инцизията, инфекция след процедурата	Следоперативе н абсцес		Сепсис
Стомашно- чревни нарушения	Коремна болка	Коремна дискомфорт, болка в горните отдели на корема, перитонит,	Безоар (вж. точка 4.4), ишемичен колит, гастро- интестинална ишемия, гастро-		Перфорация на стомаха, гастро- интестинална перфорация, ишемия на чревните черва,



		пневмо-перитонеум	интестинална обструкция, инвагинация, панкреатит, хеморагия на тънките черва, язва на тънките черва, перфорация на дебелото черво		перфорация на тънките черва
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Пневмония / Аспирационна пневмония			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Прекомерно разрастване на грануляционна тъкан				
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Усложнения от поставянето на уреда ^а	Разместване на уреда, Запушване на уреда			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Еритем на мястото на инцизията, отделяне на секрет след процедурата, болка от процедурата, реакция на мястото на процедурата	Усложнения от гастринтестиналната стома, болка на мястото на инцизията, постоперативен илеус, следпроцедурни усложнения, следпроцедурен дискомфорт, следпроцедурен кръвоизлив			

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

^б НЛР, наблюдавани с Дуодоба, при които няма изчисления на честотата. Определената честота се основава на исторически данни за перорално приложение на леводоба/карбидоба.

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



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

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

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

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

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

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

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



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата,

София 1303, ул. „Дамян Груев“ №8,

тел. +359 2 8903417,

www.bda.bg.

4.9 Предозиране

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

Терапията на остро предозиране с Дуодопа като цяло е същата като тази при остро предозиране с леводопа. Пиридоксин обаче няма ефект върху обръщането на действието на Дуодопа. Необходимо е електрокардиографско мониториране и внимателно наблюдение на пациента за развитие на сърдечни аритмии. При необходимост трябва да се приложи подходяща антиаритмична терапия. Трябва да се отчете и възможността пациентът да е приел и други лекарствени продукти едновременно с Дуодопа. До момента няма съобщения за приложението на диализа, затова не е известно дали то е от полза при лечението на предозирането.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипаркинсонови лекарства, леводопа и инхибитор на декарбоксилазата, АТС код: N04BA02.

Механизъм на действие:

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

Фармакодинамични ефекти:

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



Клинична ефикасност и безопасност:

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

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

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

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

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

Група на лечение	N	Изходно средно (SD) (часове)	Крайна точка (SD) (часове)	Средни LS (SE) на промяната (часове)	Средни LS (SE) на разликата (часове)	P стойност
Първично измерване						
„Off“ време						
Активна контрола ^a	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
Дуодоп	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
Вторично измерване						
„On“ време без проблемни дискинезии						
Активна контрола	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Дуодоп	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,68)	0,0059

SD – стандартно отклонение; SE– стандартна грешка



^a Активна контрола, перорално приложение на леводопа/карбидопа 100/25 mg таблетки

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

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

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

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

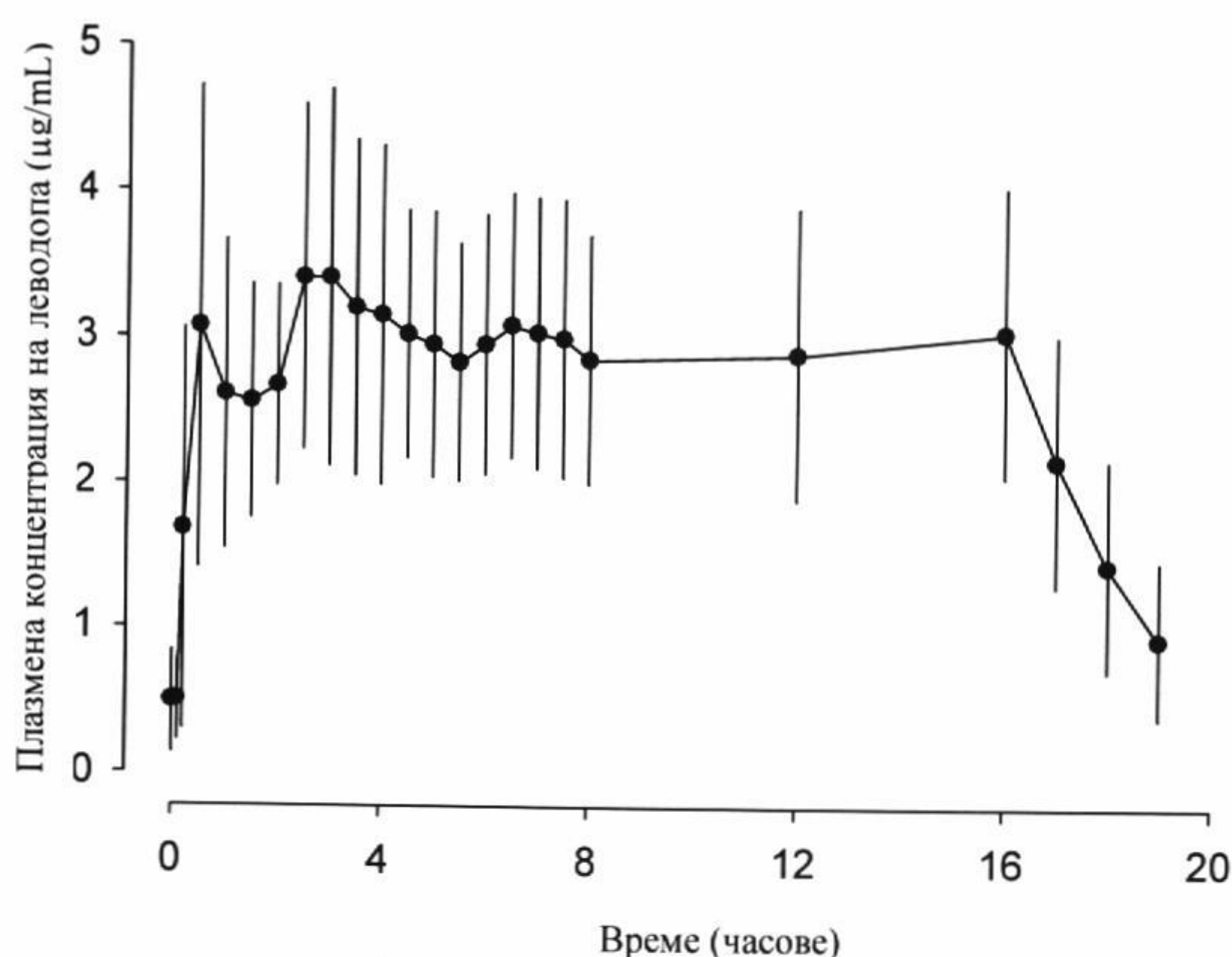
Абсорбция

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



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

Фигура 1. Плазмени концентрации (средно $\pm$ стандартно отклонение) в сравнение с времевия профил на леводопла при 16-часова инфузия на Дуодопла



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

Разпределение

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

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

Биотрансформация и елиминиране

Когато се прилага с карбидопла, елиминационният полуживот на леводопла е около 1,5 часа. Леводопла се метаболизира напълно и образуваните метаболити се екскретират главно с урината. Известни са 4 метаболитни пътя, но леводопла се елиминира главно през метаболизиране от ароматната аминокиселинна декарбоксилаза (AAAD) и катехол-О-метил трансферазата (COMT).



Другите пътища са трансаминиране и оксидиране. Декарбоксилирането на леводопа до допамин от АААD е главният ензимен път, когато не се прилага ензимен инхибитор. Когато леводопа се приема едновременно с карбидопа, ензимът декарбоксилаза се инхибира, така че метаболизмът чрез катехол-О-метил трансферазата (COMT) остава доминиращият метаболитен път. При О-метирирането на леводопа от COMT се образува 3-О-метилдопа.

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

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кармелоза натрий
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне – 15 седмици.

След отваряне: да се употреби незабавно. Продуктът трябва да се приложи до 24 часа след изваждането му от хладилника. Неизползваният продукт трябва да се унищожи.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).

Съхранявайте касетата в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.



За условията на съхранение след първото отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Общо количество от 100 ml в PVC сакове в касета от твърда пластмаса за защита, картонена кутия със 7 касети.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Касетите с лекарството са само за еднократна употреба.

Не използвайте повторно отворена касета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Празните/употребяваните касети трябва да се върнат в аптеката за унищожаване.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Mainzer Straße 81

65189 Wiesbaden

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060683

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

Дата на първо разрешаване: 29 ноември 2006 г.

Дата на последно подновяване: 08 юли 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

