

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml εντερική γέλη

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml περιέχει 20 mg λεβοντόπα και 5 mg μονοϋδρική καρβιντόπα.

100 ml περιέχουν 2000 mg λεβοντόπα και 500 mg μονοϋδρική καρβιντόπα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εντερική γέλη.

Γέλη υπόλευκου έως ελαφρώς κίτρινου χρώματος.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπευτική αγωγή προχωρημένης νόσου του Πάρκινσον που αποκρίνεται στη λεβοντόπα με σοβαρής μορφής κινητικές διακυμάνσεις και υπερκινησία ή δυσκινησία όταν οι διαθέσιμοι συνδυασμοί φαρμακευτικών προϊόντων για τη νόσο του Πάρκινσον δεν έχουν δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Duodopa είναι γέλη για συνεχή εντερική χορήγηση. Για μακροχρόνια χορήγηση, η γέλη θα πρέπει να χορηγείται με φορητή αντλία απευθείας στο δωδεκαδάκτυλο ή την εγγύς νήστιδα με χρήση μόνιμου καθετήρα μέσω διαδερμικής ενδοσκοπικής γαστροστομίας με έναν εξωτερικό διακοιλιακό καθετήρα και έναν εσωτερικό εντερικό καθετήρα. Εναλλακτικά, μπορεί να εξεταστεί η ραδιολογική γαστρονηστιδοστομία αν, για οποιοδήποτε λόγο, δεν είναι κατάλληλη η διαδερμική ενδοσκοπική γαστροστομία. Η δημιουργία διακοιλιακής θύρας και οι ρυθμίσεις της δοσολογίας πρέπει να διεξάγονται σε συνεργασία με νευρολογική κλινική.

Πριν τη δημιουργία μόνιμης διαδερμικής ενδοσκοπικής γαστροστομίας και την τοποθέτηση νηστιδικού καθετήρα (PEG-J) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρήση προσωρινού ρινοδωδεκαδακτυλικού/ρινονηστιδικού καθετήρα για να εξακριβωθεί εάν ο ασθενής ανταποκρίνεται θετικά σε αυτή την μέθοδο θεραπείας. Σε περιπτώσεις στις οποίες ο ιατρός θεωρεί πως δεν είναι απαραίτητη αυτή η διαδικασία, η δοκιμαστική φάση με το ρινονηστιδικό καθετήρα μπορεί να παραλειφθεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με την απευθείας τοποθέτηση του PEG-J. Η δόση πρέπει να ρυθμίζεται για τη βέλτιστη κλινική απόκριση για τον συγκεκριμένο ασθενή, το οποίο σημαίνει τη μεγιστοποίηση του λειτουργικού ON-time κατά τη διάρκεια της ημέρας με την ελαχιστοποίηση του αριθμού και της διάρκειας των επεισοδίων OFF (βραδυκίνησια) και με ελαχιστοποίηση του ON-time με εξουθενωτική δυσκίνησια. Βλέπε τις συστάσεις στην ενότητα που αφορά τη Δοσολογία.

Το Duodopa πρέπει αρχικά να χορηγείται ως μονοθεραπεία. Αν απαιτείται, μπορούν να χορηγούνται ταυτόχρονα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη νόσο του Πάρκινσον. Για τη χορήγηση του Duodopa θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο η αντλία CADD-legacy 1400 (Σήμανση CE). Μαζί με την αντλία διανέμεται επίσης και το εγχειρίδιο οδηγιών χρήσης της φορητής αντλίας.

Η θεραπεία με το Duodopa χρησιμοποιώντας μόνιμο καθετήρα, μπορεί να διακόπτεται οποτεδήποτε με απόσυρση του καθετήρα και επιτρέποντας την επούλωση του τραύματος. Η θεραπεία θα πρέπει

τότε να συνεχίζεται με φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούμενα από του στόματος, περιλαμβανομένων των λεβοντόπα-καρβιντόπα.

#### Δοσολογία:

Η συνολική δόση/ημέρα του Duodopa αποτελείται από τρεις εξατομικευμένα ρυθμιζόμενες δόσεις: την πρωινή δόση εφόδου, τη συνεχή δόση συντήρησης και επιπλέον δόσεις εφόδου που χορηγούνται για περίπου 16 ώρες. Η θεραπεία συνήθως χορηγείται κατά τη διάρκεια της περιόδου αφύπνισης του ασθενούς. Εφόσον αιτιολογείται ιατρικώς, το Duodopa μπορεί να χορηγείται για έως και 24 ώρες.

Οι κασέτες με το φάρμακο προορίζονται για μία μόνο χρήση και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για περισσότερο από 24 ώρες, ακόμα και αν έχει απομείνει φαρμακευτικό προϊόν. Μην επαναχρησιμοποιείτε μια ανοιγμένη κασέτα.

Προς το τέλος του χρόνου φύλαξης η γέλη ενδέχεται να καταστεί ελαφρώς κίτρινη. Αυτό δεν επηρεάζει τη συγκέντρωση του φαρμάκου ή τη θεραπεία.

Πρωινή δόση: Η πρωινή δόση εφόδου χορηγείται από την αντλία για να επιτευχθεί ταχέως το επίπεδο θεραπευτικής δόσης (εντός 10-30 λεπτών). Η δόση θα πρέπει να βασίζεται πάνω στην προηγούμενη πρωινή δόση λεβοντόπα που χορηγήθηκε στον ασθενή + τον όγκο για την πλήρωση του καθετήρα. Η συνολική πρωινή δόση είναι συνήθως 5-10 ml, που αντιστοιχεί σε 100-200 mg λεβοντόπα. Η συνολική πρωινή δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 ml (300 mg λεβοντόπα).

Συνεχής δόση συντήρησης: Η δόση συντήρησης ρυθμίζεται κατά βήματα των 2 mg/ώρα (0,1 ml/ώρα). Η δόση πρέπει να υπολογίζεται ανάλογα με την προηγούμενη ημερήσια λήψη λεβοντόπα από τον ασθενή. Όταν διακόπτονται συμπληρωματικά φάρμακα, η δόση του Duodopa πρέπει να ρυθμίζεται. Η συνεχή δόση συντήρησης ρυθμίζεται ατομικά. Πρέπει να διατηρείται εντός του εύρους 1-10 ml/ώρα (20-200 mg λεβοντόπα/ώρα) και είναι συνήθως 2-6 ml/ώρα (40-120 mg λεβοντόπα/ώρα). Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 200 ml (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε εξαιρετικές περιπτώσεις μπορεί να χρειάζεται μεγαλύτερη δόση.

#### Παράδειγμα:

Ημερήσια πρόσληψη λεβοντόπα ως Duodopa: 1640 mg/ημέρα

Πρωινή δόση εφόδου: 140 mg = 7 ml (εξαιρουμένου του όγκου για πλήρωση του εντερικού καθετήρα)

Συνεχής δόση συντήρησης: 1500 mg/ημέρα

1500 mg/ημέρα: 20 mg/ml = 75 ml Duodopa την ημέρα

Η πρόσληψη υπολογίζεται για 16 ώρες: 75 ml/16 ώρες = 4,7 ml/ώρα.

Επιπλέον δόσεις εφόδου: Χορηγούνται ανάλογα με τις απαιτήσεις εάν ο ασθενής γίνει υποκινητικός κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η επιπλέον δόση πρέπει να ρυθμίζεται εξατομικευμένα, συνήθως 0,5-2,0 ml. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί μεγαλύτερη δόση. Εάν η ανάγκη για επιπλέον δόσεις εφόδου υπερβεί τις 5 την ημέρα θα πρέπει να αυξηθεί η δόση συντήρησης.

Μετά την αρχική ρύθμιση των δόσεων, εντός μερικών εβδομάδων θα πρέπει να πραγματοποιούνται βέλτιστες ρυθμίσεις της πρωινής δόσης εφόδου, της δόσης συντήρησης και των επιπλέον δόσεων εφόδου.

Παρακολούθηση της αγωγής: Τυχόν ξαφνική επιδείνωση στην ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή με υποτροπιάζουσες κινητικές διακυμάνσεις θα πρέπει να οδηγήσει στην υποψία ότι το άνω μέρος του καθετήρα έχει μετατοπισθεί από το/ δωδεκαδάκτυλο/τη νήστιδα στο στομάχι. Η θέση του καθετήρα πρέπει να εξακριβώνεται με ακτινογραφία και το άκρο του καθετήρα πρέπει να επανατοποθετείται στο δωδεκαδάκτυλο/στη νήστιδα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Duodopa στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της προχωρημένης νόσου του Πάρκινσον που αποκρίνεται στη λεβοντόπα με σοβαρής μορφής κινητικές διακυμάνσεις και υπερκινησία/ή δυσκινησία.

#### *Γηριατρικός πληθυσμός*

Υπάρχει αξιόλογη εμπειρία στη χρήση λεβοντόπα/καρβιντόπα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι δόσεις για όλους τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένου του γηριατρικού πληθυσμού, ρυθμίζονται εξατομικευμένα με την τιτλοποίηση.

#### *Ηπατική/νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν υπάρχουν μελέτες φαρμακοκινητικής για την καρβιντόπα και τη λεβοντόπα σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Η δοσολογία του Duodopa εξατομικεύεται με την τιτλοποίηση στο βέλτιστο αποτέλεσμα (που αντιστοιχεί σε εξατομικευμένα βελτιστοποιημένες εκθέσεις του πλάσματος στη λεβοντόπα και την καρβιντόπα). Συνεπώς, η πιθανή επίδραση της ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας στην έκθεση στην λεβοντόπα και καρβιντόπα λαμβάνεται έμμεσα υπόψη κατά την τιτλοποίηση της δόσης. Η τιτλοποίηση της δόσης θα πρέπει να διεξάγεται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Διακοπή της θεραπευτικής αγωγής

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά σε περίπτωση που απαιτείται απότομη μείωση της δόσης ή εάν καταστεί απαραίτητο να διακοπεί η αγωγή με το Duodopa, ιδιαίτερα όταν στους ασθενείς χορηγούνται και αντιψυχωσικά (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση που υπάρχουν *υπόνοιες για ή έχει ήδη γίνει διάγνωση* άνοιας με μειωμένη ουδό σύγχυσης, ο χειρισμός της αντλίας του ασθενούς θα πρέπει να γίνεται μόνο από το νοσηλευτικό προσωπικό ή κάποιο φροντιστή.

Όταν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί μία κασέτα, αυτή θα πρέπει να συνδέεται με τη φορητή αντλία και το σύστημα να συνδέεται με το ρινοδωδεκαδακτυλικό καθετήρα ή το δωδεκαδακτυλικό/νηστιδικό καθετήρα για χορήγηση, σύμφωνα με τις οδηγίες.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Duodopa αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- γλαύκωμα κλειστής γωνίας
- σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια
- σοβαρή καρδιακή αρρυθμία
- οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο
- μη εκλεκτικοί αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) και εκλεκτικοί αναστολείς τύπου Α της μονοαμινοξειδάσης αντενδείκνυνται για χρήση με το Duodopa. Οι αναστολείς αυτοί πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Duodopa. Το Duodopa μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα με τη συνιστώμενη δόση από τον παρασκευαστή ενός αναστολέα της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) που είναι εκλεκτικός στη μονοαμινοξειδάση τύπου Β (π.χ., υδροχλωρική σελεργιλίνη) (βλέπε παράγραφο 4.5).
- καταστάσεις στις οποίες αντενδείκνυνται αδρενεργικά, π.χ. φαιοχρωμοκύττωμα, υπερθυρεοειδισμός και σύνδρομο Cushing.

Δεδομένου ότι η λεβοντόπα μπορεί να ενεργοποιήσει το κακοήθες μελάνωμα, το Duodopa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αδιάγνωστες ύποπτες δερματικές βλάβες ή ιστορικό μελανώματος.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Διάφορες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις παρακάτω αφορούν γενικά την λεβοντόπα και, επομένως, αφορούν επίσης και το Duodopa.

- Το Duodopa δεν συνιστάται ως θεραπευτική αγωγή για τις προκαλούμενες από φάρμακα εξωπυραμιδικές αντιδράσεις.
- Η θεραπευτική αγωγή με Duodopa πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή ή πνευμονική νόσο, βρογχικό άσθμα, ηπατική, νεφρική ή ενδοκρινική νόσο, ή ιστορικό πεπτικού έλκους ή σπασμών.
- Σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου οι οποίοι έχουν υπολειμματικές κολπικές κομβικές ή κοιλιακές αρρυθμίες, η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται με ιδιαίτερη προσοχή κατά την περίοδο των αρχικών ρυθμίσεων στις δόσεις.
- Όλοι οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Duodopa θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για τυχόν ανάπτυξη ψυχικών αλλαγών, κατάθλιψης με τάσεις αυτοκτονίας καθώς και άλλων σοβαρών ψυχικών αλλαγών. Ασθενείς με ψυχώσεις στο παρελθόν ή το παρόν θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με προσοχή.
- Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιψυχωσικών με ιδιότητες αποκλεισμού των υποδοχέων της ντοπαμίνης, ιδιαίτερα των ανταγωνιστών των υποδοχέων D<sub>2</sub> θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για απώλεια της αντιπαρκινσονικής δράσης ή επιδείνωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων, βλέπε παράγραφο 4.5.
- Ασθενείς με χρόνια γλαύκωμα ανοικτής γωνίας μπορούν να λαμβάνουν την θεραπευτική αγωγή του Duodopa με προσοχή, εφόσον η ενδοφθάλμια πίεση ελέγχεται επαρκώς και ο ασθενής παρακολουθείται προσεκτικά για αλλαγές στην ενδοφθάλμια πίεση.
- Το Duodopa μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση. Επομένως, το Duodopa θα πρέπει να δίδεται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι παίρνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ορθοστατική υπόταση, βλέπε παράγραφο 4.5.
- Η λεβοντόπα έχει συσχετιστεί με υπνηλία και επεισόδια αιφνίδιας έναρξης ύπνου σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον και επομένως απαιτείται προσοχή κατά την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων (βλέπε παράγραφο 4.7).
- Έχει αναφερθεί ένα σύμπλοκο συμπτωμάτων το οποίο μοιάζει με το Κακοήθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (ΚΝΣ) συμπεριλαμβανομένων της μυϊκής δυσκαμψίας, της αυξημένης θερμοκρασίας σώματος, τις ψυχικές αλλαγές (π.χ. εκνευρισμό, σύγχυση, κώμα) και την αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση στον ορό, όταν αντιπαρκινσονικά φαρμακευτικά προϊόντα διακόπηκαν απότομα. Σπάνια έχουν παρατηρηθεί ραβδομυόλυση, ως δευτερογενής του Κακοήθους Νευροληπτικού Συνδρόμου, ή σοβαρές δυσκινησίες σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όταν μειώνονται ή διακόπτονται απότομα οι δόσεις συνδυασμού λεβοντόπα/καρβιντόπα, ιδιαίτερα εάν ο ασθενής λαμβάνει αντιψυχωσικά. Δεν έχει αναφερθεί ούτε ΚΝΣ ούτε ραβδομυόλυση σχετιζόμενο/η με το Duodopa.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την εμφάνιση διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων. Οι ασθενείς και οι φροντιστές θα πρέπει να γνωρίζουν ότι μπορεί να εκδηλωθούν συμπτώματα διαταραχών συμπεριφοράς που αφορούν σε διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων, συμπεριλαμβανομένης της παθολογικής χαρτοπαίξιας, της αυξημένης γενετήσιας ορμής και της υπερσεξουαλικότητας, των παρορμητικών δαπανών ή αγορών, της υπερβολικής και παρορμητικής κατανάλωσης φαγητού σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της ντοπαμίνης και/ή άλλων ντοπαμινεργικών θεραπευτικών αγωγών που περιέχουν λεβοντόπα, συμπεριλαμβανομένου του Duodopa. Εάν εκδηλωθούν τέτοια συμπτώματα συνιστάται η επανεκτίμηση της θεραπευτικής αγωγής.
- Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος από το γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, δεν είναι σαφές κατά πόσο ο αυξημένος κίνδυνος που παρατηρείται οφείλεται στην ίδια τη νόσο του Πάρκινσον ή σε άλλους παράγοντες, όπως τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον. Κατά συνέπεια, όταν χρησιμοποιείται το Duodopa για οποιαδήποτε ένδειξη, συνιστάται στους ασθενείς και τους παρόχους να εξετάζουν για μελανώματα σε τακτική βάση. Ιδανικά, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση του δέρματος από κατάλληλα ειδικευμένα άτομα (π.χ. δερματολόγους) κατά περιοδικά διαστήματα.
- Εάν απαιτείται γενική αναισθησία, η θεραπεία με το Duodopa μπορεί να συνεχιστεί για όσο διάστημα επιτρέπεται στον ασθενή να παίρνει υγρά και φαρμακευτικά προϊόντα από το στόμα. Εάν η θεραπευτική αγωγή πρέπει να διακοπεί προσωρινά, το Duodopa μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου στην ίδια δόση όπως και προηγουμένως, μόλις επιτραπεί η λήψη υγρών από το στόμα.

- Η δόση του Duodopa μπορεί να χρειαστεί να ρυθμιστεί προς τα κάτω προς αποφυγή δυσκινησιών προκαλούμενων από τη λεβοντόπα.
- Κατά την εκτεταμένη θεραπευτική αγωγή με Duodopa συνιστάται η περιοδική αξιολόγηση της ηπατικής, αιμοποιητικής, καρδιαγγειακής και νεφρικής λειτουργίας.
- Το Duodopa περιέχει υδραζίνη, ένα προϊόν αποικοδόμησης της καρβιντόπα που μπορεί να είναι γονοτοξικό και ενδεχομένως καρκινογόνο. Η μέση συνιστώμενη ημερήσια δόση του Duodopa είναι 100 ml, στην οποία περιέχονται 2 g λεβοντόπα και 0,5 g καρβιντόπα. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 200 ml. Σε αυτή τη δόση περιέχεται ποσό υδραζίνης ισοδύναμης με μία μέση έκθεση μέχρι και 4 mg/ημέρα, με μέγιστη αυτή των 8 mg/ημέρα. Η κλινική σημασία αυτής της έκθεσης στην υδραζίνη δεν είναι γνωστή.
- Προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στο άνω μέρος της κοιλίας μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολίες στην εκτέλεση γαστροστομίας ή νηστιδοστομίας.
- Οι επιπλοκές, οι οποίες αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία στην αγορά, περιλαμβάνουν το απόστημα, το πύλημα, τον ειλεό, τη διάβρωση/έλκος στην περιοχή του εμφυτεύματος, την εντερική αιμορραγία, την εντερική ισχαιμία, την εντερική απόφραξη, την εντερική διάτρηση, τον εγκολεασμό, την παγκρεατίτιδα, την περιτονίτιδα, την πνευμονία (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας από εισρόφηση), το πνευμοπεριτόναιο και τη μετεγχειρητική λοίμωξη τραύματος και τη σηψαιμία. Τα πύληματα είναι διατηρημένες απολιθώσεις δύσπεπτων ουσιών (όπως οι μη εύπεπτες ίνες λαχανικών ή φρούτων) στην εντερική οδό. Τα περισσότερα πύληματα απαντούν στο στομάχι, αλλά πύληματα μπορούν να βρεθούν οπουδήποτε στην εντερική οδό. Το πύλημα γύρω από το στόμιο του νηστιδικού καθετήρα ενδέχεται να λειτουργήσει ως σημείο επαγωγής για την εντερική απόφραξη ή το σχηματισμό εγκολεασμού. Το κοιλιακό άλγος ενδέχεται να είναι σύμπτωμα των παραπάνω επιπλοκών. Ορισμένα συμβάντα ενδέχεται να έχουν σοβαρές εκβάσεις, όπως η χειρουργική επέμβαση ή/και ο θάνατος. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να ενημερώνουν τον γιατρό τους, στην περίπτωση που εμφανίσουν κάποιο από τα συμπτώματα που σχετίζονται με τα παραπάνω συμβάντα.
- Μειωμένη ικανότητα χειρισμού του συστήματος (αντλία, συνδέσεις καθετήρων) μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές. Σε αυτούς τους ασθενείς ένας φροντιστής (π.χ. νοσοκόμος, βοηθός νοσοκόμου ή στενός συγγενής) θα πρέπει να βοηθάει τον ασθενή.
- Η ξαφνική ή σταδιακή επιδείνωση της βραδυκινησίας μπορεί να αποτελεί ένδειξη απόφραξης στη συσκευή για οποιοδήποτε λόγο και πρέπει να διερευνάται.
- Το Σύνδρομο Απορρύθμισης της Ντοπαμίνης (DDS) είναι μία εθιστική διαταραχή που οδηγεί στην υπερβολική χρήση του φαρμάκου που εμφανίζεται σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καρβιντόπα/λεβοντόπα. Πριν από την έναρξη της θεραπείας οι ασθενείς και οι φροντιστές τους θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου DDS (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8).
- Η πολυνευροπάθεια έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εντερική γέλη λεβοντόπα/καρβιντόπα. Πριν την έναρξη θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για ιστορικό ή για σημεία πολυνευροπάθειας και για γνωστούς παράγοντες κινδύνου, και περιοδικά μετά.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Duodopa. Οι κάτωθι αλληλεπιδράσεις είναι γνωστές από τον γενικό συνδυασμό λεβοντόπα/ καρβιντόπα.

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχρόνηση του Duodopa όταν αυτή γίνεται με τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα:

##### Αντιυπερτασικά

Έχει σημειωθεί συμπτωματική ορθοστατική υπόταση όταν στη θεραπευτική αγωγή ασθενών οι οποίοι ήδη λαμβάνουν αντιυπερτασικά προστίθενται συνδυασμοί λεβοντόπα και κάποιου αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δοσολογίας των αντιυπερτασικών.

##### Αντικαταθλιπτικά

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης και της δυσκινησίας, ως αποτέλεσμα της ταυτόχρονης χορήγησης τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και σκευασμάτων καρβιντόπα/ λεβοντόπα.

#### Αντιχολινεργικά

Τα αντιχολινεργικά μπορεί να δρουν συνεργικά με τη λεβοντόπα προς μείωση του τρόμου. Εν τούτοις, η συνδυασμένη χρήση μπορεί να οξύνει τις μη φυσιολογικές ακούσιες κινήσεις. Τα αντιχολινεργικά μπορεί να μειώσουν τις ενέργειες της λεβοντόπα με την καθυστέρηση της απορρόφησής της. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης του Duodopa.

#### Αναστολείς της κατεχολο-Ο-μεθυλο-τρανσφεράσης (COMT) (τολκαρόνη, εντακαρόνη)

Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων της κατεχολο-Ο-μεθυλο-τρανσφεράσης (COMT) και του Duodopa μπορεί να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα της λεβοντόπα. Η δόση του Duodopa μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση.

#### Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ανταγωνιστές των υποδοχέων της ντοπαμίνης (ορισμένα αντιψυχωσικά, π.χ. φαινοθειαζίνες, βουτυροφαινόνες και η ρισπεριδόνη και τα αντιεμετικά, π.χ. η μετοκλοπραμίδη), βενζοδιαζεπίνες, ισονιαζίδη, φαινυτοΐνη και παπαβερίνη μπορεί να μειώσουν τη θεραπευτική δράση της λεβοντόπα. Οι ασθενείς που παίρνουν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μαζί με το Duodopa θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για τυχόν απώλεια θεραπευτικής απόκρισης.

Το Duodopa μπορεί να λαμβάνεται ταυτόχρονα με τη συνιστώμενη δόση ενός αναστολέα της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) που είναι εκλεκτικός στη μονοαμινοξειδάση τύπου Β (για παράδειγμα υδροχλωρική σελεγιλίνη). Η δόση της λεβοντόπα μπορεί να χρειαστεί μείωση όταν προστίθεται ένας εκλεκτικός αναστολέας μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) τύπου Β.

Η ταυτόχρονη χρήση σελεγιλίνης και λεβοντόπα-καρβιντόπα έχει συσχετιστεί με σοβαρή ορθοστατική υπόταση.

Η αμανταδίνη έχει συνεργική δράση με τη λεβοντόπα και μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λεβοντόπα. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει ρύθμιση της δόσης του Duodopa.

Τα συμπαθητικομιμητικά μπορεί να αυξάνουν τις καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λεβοντόπα.

Η λεβοντόπα σχηματίζει χηλική ένωση με το σίδηρο στο γαστρεντερικό σωλήνα οδηγώντας σε μειωμένη απορρόφηση της λεβοντόπα.

Καθώς η λεβοντόπα είναι ανταγωνιστική με ορισμένα αμινοξέα, η απορρόφηση της λεβοντόπα μπορεί να διαταράσσεται σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες.

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της χορήγησης αντιόξινων και Duodopa στη βιοδιαθεσιμότητα της λεβοντόπα.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν υπάρχουν καθόλου ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του συνδυασμού λεβοντόπα / καρβιντόπα σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Το Duodopa δε συνιστάται κατά την εγκυμοσύνη και σε γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία που δε χρησιμοποιούν αντισύλληψη, εκτός εάν τα οφέλη για τη μητέρα υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο.

### Θηλασμός

Η λεβοντόπα και πιθανόν οι μεταβολίτες της λεβοντόπα απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η γαλουχία καταστέλλεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεβοντόπα.

Είναι άγνωστο εάν η καρβιντόπα ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα του ανθρώπου. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν απέκκριση της καρβιντόπα στο μητρικό γάλα.

Δεν υπάρχει επαρκής πληροφόρηση για την επίδραση των λεβοντόπα/καρβιντόπα ή των μεταβολιτών τους στα νεογέννητα/βρέφη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Duodopa.

#### Γονιμότητα

Σε προκλινικές μελέτες μονοθεραπείας με καρβιντόπα ή λεβοντόπα δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα με το συνδυασμό λεβοντόπα και καρβιντόπα.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Duodopa μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η λεβοντόπα και η καρβιντόπα μπορεί να προκαλέσουν ζάλη και ορθοστατική υπόταση. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται Duodopa και οι οποίοι παρουσιάζουν υπνηλία και/ή επεισόδια αιφνίδιας έναρξης ύπνου πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν την οδήγηση ή δραστηριότητες κατά τις οποίες η διαταραγμένη εγρήγορση μπορεί να θέσει τους ίδιους, ή άλλους, σε κίνδυνο σοβαρού τραυματισμού ή θανάτου (π.χ. ο χειρισμός μηχανημάτων) μέχρι την υποχώρηση των υποτροπιάζοντων επεισοδίων και της υπνηλίας, βλέπε επίσης παράγραφο 4.4.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο και σημειώνονται συχνά με το σύστημα Duodopa περιλαμβάνουν τη ναυτία και τη δυσκινησία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη συσκευή και το θεραπευτικό χειρισμό και σημειώνονται συχνά με το σύστημα Duodopa περιλαμβάνουν το κοιλιακό άλγος, τις επιπλοκές στην εισαγωγή της συσκευής, τον υπερβολικό κοκκιώδη ιστό, το ερύθημα στην περιοχή της τομής, την μετεγχειρητική λοίμωξη τραύματος, το έκκριμα μετά από το θεραπευτικό χειρισμό, το άλγος μετά από το θεραπευτικό χειρισμό και την αντίδραση στην θέση της ιατρικής πράξης.

Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν νωρίς στις μελέτες, έπειτα από τη διαδικασία της διαδερμικής ενδοσκοπικής γαστροστομίας και κατά τη διάρκεια των πρώτων 28 ημερών.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται με το Duodopa**

Η ασφάλεια του Duodopa συγκρίθηκε με το πρότυπο από του στόματος σκεύασμα λεβοντόπα/καρβιντόπα (100 mg/25 mg) σε ένα σύνολο 71 ασθενών με προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον, οι οποίοι συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διπλά εικονική, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων. Πρόσθετες πληροφορίες για την ασφάλεια συλλέχθηκαν σε μια ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη 12 μηνών σε 354 ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον και σε ανοιχτού σχεδιασμού μελέτες επέκτασης.

Για την περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σχετικά με το φάρμακο πραγματοποιήθηκε μια ανάλυση με βάση τους ασθενείς που έλαβαν Duodopa σε όλες τις μελέτες, ανεξάρτητα από το σχεδιασμό της μελέτης (διπλά τυφλή ή ανοιχτού σχεδιασμού). Για την εξαγωγή συνολικών συμπερασμάτων σχετικά με τις σχετιζόμενες με τη συσκευή και το θεραπευτικό χειρισμό ανεπιθύμητες ενέργειες από όλες τις μελέτες πραγματοποιήθηκε μια άλλη ανάλυση με βάση τους ασθενείς που έλαβαν Duodopa ή εικονική γέλη μέσω PEG-J, ανεξάρτητα από το σχεδιασμό της μελέτης (διπλά τυφλή ή ανοιχτού σχεδιασμού).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο, το θεραπευτικό χειρισμό και τη συσκευή βάσει των συχνοτήτων εμφάνισης κατά τη θεραπεία, ανεξάρτητα από την αιτιολογική σχέση, και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν κατά τη χρήση μετά την έγκριση του Duodopa, παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1. Δεδομένα Ανεπιθύμητων Ενεργειών Προερχόμενα από Κλινικές Δοκιμές και την Εμπειρία μετά την Κυκλοφορία**

| Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA                 | Πολύ Συχνές <sup>α</sup><br>(≥ 1/10)   | Συχνές <sup>α</sup><br>(≥ 1/100 έως < 1/10)                                                                                                                                 | Όχι συχνές <sup>β</sup><br>(≥ 1/1.000 έως < 1/100)                                                                                                                      | Σπάνιες <sup>β</sup><br>(≥ 1/10.000 έως < 1/1.000) | Συχνότητα μη γνωστή Μετά την Κυκλοφορία           |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Ανεπιθύμητες Ενεργειες Σχετιζόμενες με το φάρμακο</b> |                                        |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                         |                                                    |                                                   |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                               | Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                         |                                                    |                                                   |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος |                                        | Αναιμία                                                                                                                                                                     | Λευκοπενία, Θρομβοκυτταροπενία                                                                                                                                          |                                                    |                                                   |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                 |                                        |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                         |                                                    | Αναφυλακτική αντίδραση                            |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης               | Σωματικό βάρος μειωμένο                | Σωματικό βάρος αυξημένο, Επίπεδα αμινοξέων αυξημένα (Μεθυλμαλονικό οξύ αυξημένο), Ομοκυστεΐνη αίματος αυξημένη, Όρεξη μειωμένη, Έλλειψη βιταμίνης B6, Έλλειψη βιταμίνης B12 |                                                                                                                                                                         |                                                    |                                                   |
| Ψυχιατρικές διαταραχές                                   | Άγχος, Κατάθλιψη, Αϋπνία               | Ανώμαλα όνειρα, Διέγερση, Συγχυτική κατάσταση, Ψευδαίσθηση, Παρορμητική συμπεριφορά <sup>γ</sup> , Ψυχωσική διαταραχή, Προσβολές ύπνου, Διαταραχή ύπνου                     | "Επιτυχής" αυτοκτονία, Άνοια, Αποπροσανατολισμός, Ευφορική συναισθηματική διάθεση, Φόβος, Γενετήσια ορμή αυξημένη (βλέπε Παράγραφο 4.4), Εφιάλτης, Απόπειρα αυτοκτονίας | Σκέψη μη φυσιολογική                               | Σύνδρομο απορρύθμισης της ντοπαμίνης <sup>δ</sup> |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                       | Δυσκινησία, Νόσος Πάρκινσον            | Ζάλη, Δυστονία, Κεφαλαλγία, Υπαισθησία, Φαινόμενο On-Off, Παισθησία, Πολυνευροπάθεια, Υπνηλία, Συγκοπή, Τρόμος                                                              | Αταξία, Σπασμός, Διαταραχή βάδισης                                                                                                                                      |                                                    |                                                   |

| Κατηγορία /<br>Οργανικό<br>Σύστημα κατά<br>MedDRA                                    | Πολύ Συχνές <sup>α</sup><br>(≥ 1/10) | Συχνές <sup>α</sup><br>(≥ 1/100 έως<br>< 1/10)                                                                        | Όχι συχνές <sup>β</sup><br>(≥ 1/1.000 έως<br>< 1/100)                                                           | Σπάνιες <sup>β</sup><br>(≥ 1/10.000 έως<br>< 1/1.000)                            | Συχνότητα<br>μη γνωστή<br>Μετά την<br>Κυκλοφορία |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Οφθαλμικές<br>διαταραχές                                                             |                                      |                                                                                                                       | Γλαύκωμα κλειστής<br>γωνίας,<br>Βλεφαρόσπασμος,<br>Διπλωπία,<br>Ισχαιμική οπτική<br>νευροπάθεια,<br>Όραση θαμπή |                                                                                  |                                                  |
| Καρδιακές<br>διαταραχές                                                              |                                      | Καρδιακός ρυθμός<br>ανώμαλος                                                                                          | Αίσθημα παλμών                                                                                                  |                                                                                  |                                                  |
| Αγγειακές<br>διαταραχές                                                              | Ορθοστατική<br>υπόταση               | Υπέρταση,<br>Υπόταση                                                                                                  | Φλεβίτιδα                                                                                                       |                                                                                  |                                                  |
| Διαταραχές του<br>αναπνευστικού<br>συστήματος, του<br>θώρακα και του<br>μεσοθωρακίου |                                      | Δύσπνοια,<br>Άλγος του<br>στοματοφάρυγγα                                                                              | Θωρακικό άλγος,<br>Δυσφωνία                                                                                     | Αναπνοή μη<br>φυσιολογική                                                        |                                                  |
| Διαταραχές του<br>γαστρεντερικού<br>συστήματος                                       | Ναυτία,<br>Δυσκοιλιότητα             | Διάταση της<br>κοιλίας,<br>Διάρροια,<br>Ξηροστομία,<br>Δυσγευσία,<br>Δυσπεψία,<br>Δυσφαγία,<br>Μετεωρισμός,<br>Έμετος | Υπερέκκριση σιέλου                                                                                              | Τριγμός των<br>οδόντων,<br>Δυσχρωματισμός<br>σιέλου,<br>Γλωσσοδυνία,<br>Λόξυγγας |                                                  |
| Διαταραχές του<br>δέρματος και του<br>υποδόριου ιστού                                |                                      | Δερματίτιδα από<br>επαφή,<br>Υπεριδρωσία,<br>Οίδημα περιφερικό,<br>Κνησμός,<br>Εξάνθημα                               | Αλωπεκία,<br>Ερύθημα,<br>Κνίδωση                                                                                | Δυσχρωματισμός<br>ιδρώτα,<br>Κακώθες<br>μελάνωμα (Βλέπε<br>Παράγραφο 4.4)        |                                                  |
| Διαταραχές του<br>μυοσκελετικού<br>συστήματος και του<br>συνδετικού ιστού            |                                      | Μυϊκοί σπασμοί,<br>Αυχεναλγία                                                                                         |                                                                                                                 |                                                                                  |                                                  |
| Διαταραχές των<br>νεφρών και των<br>ουροφόρων οδών                                   |                                      | Ακράτεια ούρων,<br>Κατακράτηση<br>ούρων                                                                               | Χρωματουρία                                                                                                     | Πριαπισμός                                                                       |                                                  |
| Γενικές διαταραχές<br>και καταστάσεις<br>της οδού<br>χορήγησης                       |                                      | Κόπωση,<br>Άλγος,<br>Εξασθένιση                                                                                       | Αίσθημα κακουχίας                                                                                               |                                                                                  |                                                  |
| Κακώσεις,<br>δηλητηριάσεις και<br>επιπλοκές<br>θεραπευτικών<br>χειρισμών             | Πτώση                                |                                                                                                                       |                                                                                                                 |                                                                                  |                                                  |

| Ανεπιθύμητες Ενέργειες Σχετιζόμενες με τη συσκευή και το θεραπευτικό χειρισμό |                                        |                                                |                                                       |                                                       |                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Κατηγορία /<br>Οργανικό<br>Σύστημα κατά<br>MedDRA                             | Πολύ Συχνές <sup>α</sup><br>(≥ 1/10)   | Συχνές <sup>α</sup><br>(≥ 1/100 έως<br>< 1/10) | Όχι συχνές <sup>β</sup><br>(≥ 1/1.000 έως<br>< 1/100) | Σπάνιες <sup>β</sup><br>(≥ 1/10.000 έως<br>< 1/1.000) | Συχνότητα<br>μη γνωστή<br>Μετά την<br>Κυκλοφορία |
| Λοιμώξεις και<br>παρασιτώσεις                                                 | Μετεγχειρητική<br>λοίμωξη<br>τραύματος | Κυτταρίτιδα της<br>θέσης τομής,                | Μετεγχειρητικό<br>απόστημα                            |                                                       | Σηψαιμία                                         |

|                                                                                      |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                      |                                                                                                                                                                           | Λοίμωξη μετά από<br>θεραπευτικό<br>χειρισμό                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |
| Διαταραχές του<br>γαστρεντερικού<br>συστήματος                                       | Κοιλιακό άλγος                                                                                                                                                            | Κοιλιακή<br>δυσφορία,<br>Άλγος άνω<br>κοιλιακής χώρας,<br>Περιτονίτιδα<br>διαπυητική,<br>Πνευμοπεριτόναιο                                                                                                                                             | Πύλημα (βλέπε<br>παράγραφο 4.4),<br>Κολίτιδα ισχαιμική,<br>Ισχαιμία του<br>γαστρεντερικού,<br>Απόφραξη του<br>γαστρεντερικού<br>σωλήνα, Εγκολεασμός,<br>Παγκρεατίτιδα,<br>Αιμορραγία του λεπτού<br>εντέρου,<br>Έλκος του λεπτού<br>εντέρου,<br>Διάτρηση του παχέος<br>εντέρου |  | Διάτρηση του<br>στομάχου,<br>Διάτρηση του<br>γαστρεντερικού<br>σωλήνα,<br>Ισχαιμία του<br>λεπτού<br>εντέρου,<br>Διάτρηση του<br>λεπτού<br>εντέρου |
| Διαταραχές του<br>αναπνευστικού<br>συστήματος, του<br>θώρακα και του<br>μεσοθωρακίου |                                                                                                                                                                           | Πνευμονία /<br>Πνευμονία από<br>εισρόφηση                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |
| Διαταραχές του<br>δέρματος και του<br>υποδόριου ιστού                                | Υπερβολικός<br>κοκκιώδης ιστός                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |
| Γενικές διαταραχές<br>και καταστάσεις<br>της οδού<br>χορήγησης                       | Επιπλοκές από<br>τοποθέτηση<br>συσκευής <sup>ε</sup>                                                                                                                      | Παρεκτόπιση της<br>συσκευής,<br>Απόφραξη της<br>συσκευής                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |
| Κακώσεις,<br>δηλητηριάσεις και<br>επιπλοκές<br>θεραπευτικών<br>χειρισμών             | Ερύθημα στη<br>θέση της τομής,<br>Έκκριμα μετά<br>από θεραπευτικό<br>χειρισμό,<br>Άλγος μετά από<br>θεραπευτικό<br>χειρισμό,<br>Αντίδραση στην<br>θέση ιατρικής<br>πράξης | Επιπλοκή<br>γαστρεντερικής<br>στομίας,<br>Άλγος της θέσης<br>τομής,<br>Ειλεός<br>μετεγχειρητικός,<br>Επιπλοκή μετά από<br>θεραπευτικό<br>χειρισμό,<br>Δυσφορία μετά από<br>θεραπευτικό<br>χειρισμό,<br>Αιμορραγία μετά<br>από θεραπευτικό<br>χειρισμό |                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |

<sup>α</sup> ΑΕς που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές. Οι συχνότητες που αναγράφονται αντανakλούν τις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών και είναι ανεξάρτητες από την αιτιολογία που έχει ανατεθεί από τον ερευνητή.

<sup>β</sup> Παρατηρούμενες με το Duodopa ΑΕς για τις οποίες δεν υπάρχει εκτίμηση των συχνοτήτων. Οι συχνότητες που αναγράφονται βασίζονται σε ιστορικά δεδομένα για από του στόματος λεβοντόπα/καρβιντόπα.

<sup>γ</sup> Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων: Παθολογική χαρτοπαιξία, αυξημένη γενετήσια ορμή και υπερσεξουαλικότητα, παρορμητικές δαπάνες ή αγορές, υπερβολική και παρορμητική κατανάλωση φαγητού μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της ντοπαμίνης και/ή άλλες ντοπαμινεργικές θεραπείες που περιέχουν λεβοντόπα, συμπεριλαμβανομένου του Duodopa (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

<sup>δ</sup> Το σύνδρομο απορρύθμισης της ντοπαμίνης (DDS) είναι μία εθιστική διαταραχή που παρουσιάστηκε σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καρβιντόπα/λεβοντόπα. Οι προσβεβλημένοι ασθενείς παρουσιάζουν μία κατάσταση αναγκαστικής μη ορθής χρήσης ντοπαμινεργικού φαρμάκου πέραν των δόσεων που είναι επαρκείς για τον έλεγχο των κινητικών συμπτωμάτων, τα οποία ενδέχεται σε μερικές περιπτώσεις να οδηγήσουν σε σοβαρές δυσκινησίες (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

<sup>ε</sup> Οι επιπλοκές από την τοποθέτηση της συσκευής ήταν μια συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια τόσο για το ρινονησιτιδικό καθετήρα όσο και για τον PEG-J. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε ταυτόχρονα με 1 ή περισσότερες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες για το ρινονησιτιδικό καθετήρα: στοματοφαρυγγικό άλγος, κοιλιακή διάταση, κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, άλγος, ερεθισμός του λαιμού, κάκωση του γαστρεντερικού σωλήνα, αιμορραγία του οισοφάγου, άγχος, δυσφαγία, και έμετος. Για τον PEG-J, αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε ταυτόχρονα με 1 ή περισσότερες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακή διάταση, μετεωρισμός, ή πνευμοπεριτόναιο. Άλλες μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μαζί με τις επιπλοκές από την τοποθέτηση της συσκευής περιλάμβαναν: κοιλιακή δυσφορία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δωδεκαδακτυλικό έλκος, αιμορραγία από δωδεκαδακτυλικό έλκος, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα, γαστρίτιδα διαβρωτική, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, περιτονίτιδα, πνευμοπεριτόναιο, έλκος λεπτού εντέρου.

Παρεκτόπιση του εντερικού καθετήρα προς τα πίσω μέσα στο στομάχι ή απόφραξη της συσκευής οδηγεί στην εκ νέου εμφάνιση των κινητικών διακυμάνσεων.

Οι ακόλουθες πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρονται σύμφωνα με τους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA) έχουν παρατηρηθεί με από του στόματος λεβοντόπα/καρβιντόπα και θα μπορούσαν να εκδηλωθούν με το Duodopa:

## Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες Ενέργειες που Παρατηρούνται με Από Του Στόματος Λεβοντόπα/Καρβιντόπα

| Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA                   | Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ )                    | Πολύ Σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Αιμολυτική αναιμία                                             | Ακοκκιοκυτταραιμία            |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                       | Τρισμός, Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (βλέπε Παράγραφο 4.4)  |                               |
| Οφθαλμικές διαταραχές                                    | Σύνδρομο Horner, Μυδρίαση, Κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών |                               |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού          | Αγγειοοίδημα, Hensch-Schönlein πορφύρα                         |                               |

*Εργαστηριακές τιμές:* Έχουν αναφερθεί οι εξής εργαστηριακές ανωμαλίες με τη θεραπευτική αγωγή λεβοντόπα/ καρβιντόπα και επομένως θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη χορήγηση του Duodopa σε ασθενείς με: αυξημένο ουρικό άζωτο, αλκαλικές φωσφατάσες, S-AST, S-ALT, LDH, χολερυθρίνη, σάκχαρο αίματος, κρεατινίνη, ουρικό οξύ και θετική δοκιμασία Coombs, και μειωμένες τιμές αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη. Έχουν αναφερθεί λευκοκύτταρα, βακτηρίδια και αίμα στα ούρα. Οι λεβοντόπα/ καρβιντόπα, και επομένως και το Duodopa, μπορεί να προκαλέσουν ψευδώς θετικό αποτέλεσμα όταν χρησιμοποιηθεί εμβαπτιζόμενη ταινία για τον έλεγχο της κετόνης στα ούρα. Η αντίδραση αυτή δεν τροποποιείται με το βρασμό του δείγματος ούρων. Η χρήση μεθόδων οξειδάσης γλυκόζης μπορεί να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα για γλυκοζουρία.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475, Λευκωσία  
Φαξ: + 357 22608649  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Τα πιο εμφανή κλινικά συμπτώματα υπερδοσολογίας με λεβοντόπα/ καρβιντόπα είναι η δυστονία και η δυσκίνησία. Ο βλεφαρόσπασμος μπορεί να αποτελούν πρώιμο σημείο υπερδοσολογίας.

Γενικά, η αντιμετώπιση οξείας υπερδοσολογίας με Duodopa είναι η ίδια με την αντιμετώπιση οξείας υπερδοσολογίας με τη λεβοντόπα. Η πυριδοξίνη όμως δεν έχει καμία επίδραση στην αντιστροφή της δράσης του Duodopa. Πρέπει να χρησιμοποιείται ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση και ο ασθενής να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν ανάπτυξη καρδιακών αρρυθμιών. Εάν είναι απαραίτητο πρέπει να χορηγείται αντιαρρυθμική θεραπευτική αγωγή. Πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ότι ο ασθενής πήρε και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μαζί με το Duodopa. Μέχρι σήμερα δεν έχουν αναφερθεί εμπειρίες με διύλιση και επομένως δεν είναι γνωστή η αξία της στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιπαρκινσονικό φάρμακο, λεβοντόπα και αναστολέας της αποκαρβοξυλάσης, κωδικός ATC: N04BA02.

#### Μηχανισμός δράσης

Το Duodopa είναι συνδυασμός λεβοντόπα και καρβιντόπα (αναλογία 4:1) σε γέλη για συνεχή εντερική έγχυση στην προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον με σοβαρές κινητικές διακυμάνσεις και υπερ-/δυσκίνησια. Η λεβοντόπα είναι ένα μεταβολικό πρόδρομο μόριο της ντοπαμίνης, που ανακουφίζει τα συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον μετά από αποκαρβοξυλίωση σε ντοπαμίνη στον εγκέφαλο. Η καρβιντόπα, η οποία δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, αναστέλλει την εξωεγκεφαλική αποκαρβοξυλίωση της λεβοντόπα, πράγμα που σημαίνει ότι γίνεται διαθέσιμη μεγαλύτερη ποσότητα της λεβοντόπα για μεταφορά στον εγκέφαλο και μετασχηματισμό σε ντοπαμίνη. Χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση της καρβιντόπα θα χρειαζόνταν πολύ μεγαλύτερες ποσότητες λεβοντόπα για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος. Η εντερική έγχυση εξατομικευμένων δόσεων Duodopa διατηρεί τις συγκεντρώσεις της λεβοντόπα στο πλάσμα σε σταθερά επίπεδα εντός των εξατομικευμένων θεραπευτικών παραθύρων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η εντερική θεραπευτική αγωγή με Duodopa μειώνει τις κινητικές διακυμάνσεις και μειώνει το «OFF-time» σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον οι οποίοι για πολλά χρόνια έπαιρναν αγωγή με δισκία λεβοντόπα/αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης. Οι κινητικές διακυμάνσεις και οι υπερ-/δυσκινήσιες μειώνονται λόγω των λιγότερο μεταβλητών συγκεντρώσεων στο πλάσμα σε σχέση με την από του στόματος καρβιντόπα/λεβοντόπα επιτρέποντας τη θεραπεία εντός ενός στενού θεραπευτικού παραθύρου. Η επίτευξη των θεραπευτικών ενεργειών στις κινητικές διακυμάνσεις και τις υπερ-/δυσκινήσιες συχνά επιτυγχάνεται κατά την πρώτη ημέρα της θεραπείας.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Duodopa επιβεβαιώθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, διπλά εικονικές, ελεγχόμενες με δραστική ουσία, πολυκεντρικές, με 2 παράλληλες ομάδες, μελέτες Φάσης 3, διάρκειας 12 εβδομάδων, με πανομοιότυπο σχεδιασμό, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της ανεκτικότητας του Duodopa έναντι των δισκίων λεβοντόπα/καρβιντόπα 100/25 mg. Οι μελέτες διεξήχθησαν με ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον που αποκρίνονται στη λεβοντόπα και είχαν επίμονες κινητικές διακυμάνσεις, παρά τη βελτιστοποιημένη θεραπεία με από του στόματος λεβοντόπα/καρβιντόπα και άλλα διαθέσιμα φαρμακευτικά σκευάσματα για τη νόσο του Πάρκινσον και συνολικά συμμετείχαν 71 ασθενείς. Τα αποτελέσματα των δύο μελετών συνδυάστηκαν και διεξήχθη μια ενιαία ανάλυση.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, η μεταβολή σε κανονικοποιημένο "Off-time" (αρχική τιμή έως καταληκτικό σημείο) με βάση δεδομένα από το Ημερολόγιο της Νόσου του Πάρκινσον<sup>®</sup> χρησιμοποιώντας την τελευταία παρατήρηση έδειξε στατιστικά σημαντική μέση διαφορά με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (LS) υπέρ της ομάδας θεραπείας με Duodopa (Πίνακας 3).

Τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου υποστηρίζονταν από μια ανάλυση MMRM (Mixed Model Repeated Measures, Μικτό Μοντέλο Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων), η οποία εξέτασε τη μεταβολή από την αρχική τιμή σε κάθε επακόλουθη επίσκεψη. Αυτή η ανάλυση του "Off-time" έδειξε μία στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση της ομάδας θεραπείας με Duodopa έναντι της ομάδας θεραπείας με από του στόματος-LC στην Εβδομάδα 4, και αυτή η βελτίωση αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική στις Εβδομάδες 8, 10, και 12.

Η μεταβολή αυτή στον "Off-time" σχετίστηκε με μια στατιστικά σημαντική μέση διαφορά LS από την αρχική τιμή στον μέσο ημερήσιο κανονικοποιημένο χωρίς σοβαρής μορφής δυσκινησία "On-time" μεταξύ της ομάδας θεραπείας με Duodopa και της ομάδας ελέγχου με βάση τα δεδομένα από το Ημερολόγιο της Νόσου του Πάρκινσον<sup>®</sup>. Οι αρχικές τιμές συλλέχθηκαν τρεις ημέρες πριν από την τυχαιοποίηση και 28 ημέρες μετά από τη ρύθμιση με από του στόματος θεραπεία.

**Πίνακας 3. Μεταβολή από την αρχική τιμή έως το καταληκτικό σημείο στον "Off-time" και τον Χωρίς Σοβαρής Μορφής Δυσκινησία "On-time"**

| Ομάδα θεραπείας                                   | N  | Μέση αρχική τιμή (SD) (ώρες) | Καταληκτικό σημείο (SD) (ώρες) | Μέση LS (SE) της Μεταβολής (ώρες) | Μέση LS (SE) της Διαφοράς (ώρες) | Τιμή P |
|---------------------------------------------------|----|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------|
| <b>Πρωταρχική μέτρηση</b>                         |    |                              |                                |                                   |                                  |        |
| <b>"Off-time"</b>                                 |    |                              |                                |                                   |                                  |        |
| Μάρτυρας Δραστικής Ουσίας <sup>α</sup>            | 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 |
| <b>Δευτερεύουσα μέτρηση</b>                       |    |                              |                                |                                   |                                  |        |
| <b>"On-time " χωρίς σοβαρής μορφής δυσκινησία</b> |    |                              |                                |                                   |                                  |        |
| Μάρτυρας Δραστικής Ουσίας                         | 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 = τυπική απόκλιση, SE = τυπικό σφάλμα

<sup>α</sup> Μάρτυρας δραστικής ουσίας, από του στόματος δισκία λεβοντόπα/καρβιντόπα 100/25 mg

Αναλύσεις άλλων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας, με τη σειρά της ιεραρχικής διαδικασίας δοκιμών, έδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για το Duodopa σε σύγκριση με τον από του στόματος συνδυασμό λεβοντόπα/καρβιντόπα για το Συνοπτικό Δείκτη του Ερωτηματολογίου της Νόσου του Πάρκινσον (PDQ-39) (ένας δείκτης που μετρά την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με τη νόσο του Πάρκινσον), της Κλίμακας Βελτίωσης της Κλινικής Γενικής

Εντύπωσης (CGI- I), και του Μέρους II της Κλίμακας της Ενιαίας Βαθμολογικής Κατάταξης της Νόσου του Πάρκινσον (UPDRS) (Δραστηριότητες της Καθημερινής Ζωής) (ADL) ). Ο Συνοπτικός Δείκτης PDQ-39 εμφάνισε μείωση από την αρχική τιμή των 10,9 μονάδων κατά την εβδομάδα 12. Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, η βαθμολογία UPDRS Μέρος III, ο Συνοπτικός Δείκτης EQ-5D, και η συνολική βαθμολογία ZBI, δεν πληρούν στατιστική σημαντικότητα με βάση την ιεραρχική διαδικασία δοκιμών.

Μια ανοιχτού σχεδιασμού, μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3 διεξήχθη για την εκτίμηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και ανεκτικότητας του Duodopa για 12 μήνες σε 354 ασθενείς. Ο πληθυσμός-στόχος ήταν ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον και κινητικές διακυμάνσεις που αποκρίνονταν στη λεβοντόπα, παρά τη βελτιστοποιημένη θεραπεία με διαθέσιμα φαρμακευτικά σκευάσματα για τη νόσο του Πάρκινσον. Ο μέσος ημερήσιος κανονικοποιημένος "Off -time" μεταβλήθηκε κατά -4,44 ώρες από την αρχική τιμή έως το καταληκτικό σημείο (6,77 ώρες στην αρχή και 2,32 ώρες στο καταληκτικό σημείο) με αντίστοιχη αύξηση 4,8 ωρών στο "On-time" χωρίς δυσκινησία.

Μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3 διεξήχθη για την εκτίμηση της επίδρασης του Duodopa στη δυσκινησία σε σύγκριση με τη βελτιστοποιημένη ιατρική θεραπεία (OMT) επί 12 εβδομάδες σε 61 ασθενείς. Ο πληθυσμός-στόχος ήταν ανταποκρινόμενοι στη λεβοντόπα ασθενείς με προχωρημένη PD και κινητικές διακυμάνσεις μη ελεγχόμενες επαρκώς με OMT και με συνολική βαθμολογία Ενοποιημένης Κλίμακας Βαθμολόγησης Δυσκινησίας (Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS)  $\geq 30$  κατά την έναρξη. Η αλλαγή από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 12 στη συνολική βαθμολογία UDysRS (πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας) κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική μέση διαφορά LS (-15,05,  $P < 0,0001$ ) υπέρ της ομάδας θεραπείας με Duodopa σε σύγκριση με την ομάδα OMT. Η ανάλυση των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας με χρήση μιας διαδικασίας ελέγχου σταθερής ακολουθίας, κατέδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα υπέρ του Duodopa σε σύγκριση με την OMT για τον χρόνο «On-time» χωρίς σοβαρής μορφής δυσκινησία όπως μετρήθηκε από το ημερολόγιο PD, τον συνοπτικό δείκτη του Ερωτηματολογίου-8 για τη νόσο του Πάρκινσον (PDQ-8), της βαθμολογίας αλλαγής της Κλινικής Γενικής Εντύπωσης (CGI- C), της βαθμολογίας Μέρους II της κλίμακας UPDRS και για τον χρόνο «Off -time» όπως μετρήθηκε από το ημερολόγιο PD. Η βαθμολογία Μέρους III της κλίμακας UPDRS δεν κατέδειξε στατιστική σημασία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του Duodopa δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών και δεν συνιστάται η χρήση του σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

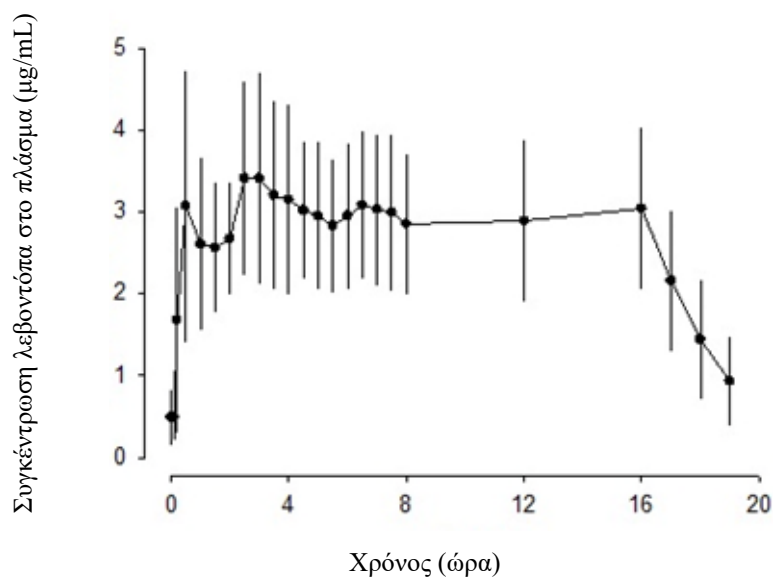
## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Το Duodopa χορηγείται μέσω καθετήρα ο οποίος εισάγεται απευθείας στο δωδεκαδάκτυλο ή τη νήστιδα. Η λεβοντόπα απορροφάται ταχέως και αποτελεσματικά από το έντερο μέσω ενός υψηλής ικανότητας συστήματος μεταφοράς για αμινοξέα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λεβοντόπα με από του στόματος δισκία άμεσης αποδέσμευσης λεβοντόπα/καρβιντόπα φέρεται να είναι 84-99%. Μια διασταυρούμενη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμών έδειξε ότι το Duodopa έχει συγκρίσιμη βιοδιαθεσιμότητα λεβοντόπα με τα από του στόματος δισκία λεβοντόπα/καρβιντόπα (100/25 mg).

Σε μια μελέτη φάσης 1, η χορήγηση του Duodopa μέσω της νήστιδας πέτυχε ταχέως θεραπευτικά επίπεδα λεβοντόπα στο πλάσμα και επέτρεψε τη διατήρηση σταθερών επιπέδων λεβοντόπα κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Μετά το πέρας της έγχυσης, τα επίπεδα λεβοντόπα μειώθηκαν ταχέως (Σχήμα 1). Η μεταβλητότητα ανά ασθενή στις συγκεντρώσεις λεβοντόπα στο πλάσμα, ξεκινώντας από τη 2<sup>η</sup> ώρα έως τη 16<sup>η</sup> ώρα μετά την έναρξη της έγχυσης, ήταν χαμηλή (13%).

**Σχήμα 1. Συγκεντρώσεις πλάσματος (μέση  $\pm$  τυπική απόκλιση) έναντι Προφίλ Χρόνου της Λεβοντόπα με έγχυση Duodopa για 16 ώρες.**



Σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία, Μελέτη Φάσης 3 του Duodopa η μεταβλητότητα στις συγκεντρώσεις της λεβοντόπα στο πλάσμα ανά ασθενή ήταν χαμηλότερη για τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Duodopa (21%) από ότι σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με από του στόματος υπερ-καψακιοποιημένα δισκία λεβοντόπα/καρβιντόπα 100/25 mg (67%).

#### Κατανομή

Η λεβοντόπα συγχωρηγείται με την καρβιντόπα, αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης, η οποία αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα και μειώνει την κάθαρση για τη λεβοντόπα. Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής για τη λεβοντόπα είναι 0,3 l/ώρα/kg και 0,9-1,6 l/kg, αντιστοίχως, όταν χορηγείται μαζί με αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης. Ο λόγος διαχωρισμού για τη λεβοντόπα μεταξύ ερυθροκυττάρων και πλάσματος είναι περίπου 1. Η δέσμευση της λεβοντόπα με πρωτεΐνες στο πλάσμα είναι αμελητέα (περίπου 10%-30%). Η λεβοντόπα μεταφέρεται στον εγκέφαλο με το μηχανισμό μεταφοράς για τα μεγάλα, ουδέτερα αμινοξέα.

Η καρβιντόπα προσδένεται κατά 36% περίπου στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η καρβιντόπα δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

#### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Όταν χορηγείται με καρβιντόπα, η ημιζωή αποβολής για τη λεβοντόπα είναι περίπου 1,5 ώρες. Η λεβοντόπα αποβάλλεται πλήρως μέσω μεταβολισμού και οι σχηματιζόμενοι μεταβολίτες απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα. Είναι γνωστοί τέσσερις οδοί μεταβολισμού, αλλά η λεβοντόπα αποβάλλεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού από τα ένζυμα αποκαρβοξυλάση των αρωματικών αμινοξέων (AAAD) και την κατεχολ-Ο-μεθυλ-τρανσφεράση (COMT). Άλλες οδοί του μεταβολισμού είναι η τρυσφινώση και η οξειδωση. Η αποκαρβοξυλίωση της λεβοντόπα προς ντοπαμίνη από την AAAD είναι η κύρια ενζυματική οδός, όταν δεν συγχωρηγείται αναστολέας ενζύμου. Όταν η λεβοντόπα συγχωρηγείται με τη καρβιντόπα το ένζυμο αποκαρβοξυλίωσης αναστέλλεται έτσι ώστε ο μεταβολισμός μέσω της κατεχολο-Ο-μεθυλο-τρανσφεράσης (COMT) να καθίσταται ως κυρίαρχουσα οδό μεταβολισμού. Η Ο-μεθυλίωση της λεβοντόπα από την COMT σχηματίζει 3-Ο-μεθυλντόπα.

Η καρβιντόπα μεταβολίζεται σε δύο κύριους μεταβολίτες (το α-μεθυλ-3-μεθοξυ-4-υδροξυφαινυλοπροπιονικό οξύ και το α-μεθυλ-3,4-διυδροξυφαινυλοπροπιονικό οξύ). Αυτοί οι 2 μεταβολίτες απεκκρίνονται κυρίως από τα ούρα αμετάβλητοι ή ως συζυγή γλυκουρονίδια. Η αμετάβλητη καρβιντόπα αντιστοιχεί στο 30% της συνολικής απέκκρισης μέσω των ούρων. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της καρβιντόπα είναι περίπου 2 ώρες.

#### Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Οι μειωμένες διακυμάνσεις στη συγκέντρωση της λεβοντόπα στο πλάσμα μειώνουν τις διακυμάνσεις στην ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή. Η απαιτούμενη δόση της λεβοντόπα ποικίλλει σημαντικά

στην προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον και είναι σημαντικό η ρύθμιση της δόσης να εξατομικεύεται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση. Με το Duodopa δεν έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη ανοχής με την πάροδο του χρόνου.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, τόσο η λεβοντόπα όσο και ο συνδυασμός καρβιντόπα/ λεβοντόπα προκάλεσαν σπλαχνικές και σκελετικές ανωμαλίες στα κουνέλια.

Η υδραζίνη είναι ένα προϊόν αποικοδόμησης της Καρβιντόπα. Σε μελέτες σε ζώα, η υδραζίνη έδειξε αξιολογούμενη συστηματική τοξικότητα, κυρίως στην έκθεση με εισπνοή. Οι μελέτες αυτές ανέφεραν ότι η υδραζίνη είναι ηπατοτοξική, έχει τοξικότητα στο ΚΝΣ (αν και δεν περιγράφεται μετά την από του στόματος θεραπεία), και είναι γονοτοξική, καθώς και καρκινογόνος (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νατριούχος καρμελλόζη  
Κεκαθαμένο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Πριν ανοιχθεί: 15 εβδομάδες.

Όταν ανοιχθεί: Χρησιμοποιείτε το αμέσως. Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 24 ώρες αφότου βγει από το ψυγείο. Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Φυλάσσετε τη κασέτα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συνολική ποσότητα 100 ml σε σάκο από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC) μέσα σε σκληρή πλαστική κασέτα για προστασία. Κουτί με 7 κασέτες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Οι κασέτες προορίζονται για μία μόνον χρήση.

Μην επαναχρησιμοποιείτε μία κασέτα που έχει ανοιχθεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Οι άδειες/χρησιμοποιημένες κασέτες πρέπει να επιστρέφονται στο φαρμακείο για να καταστρέφονται.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Μαρίνου Αντύπα 41-45

141 21 Νέο Ηράκλειο

Τηλ.: +30 214 4165 555

Τοπικός αντιπρόσωπος στην Κύπρο:

Liferpharma (ZAM) Ltd

Αγίου Νικολάου 8

1055 Λευκωσία

Τηλ.: +357 22 34 7440

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Στην Ελλάδα: 17901/19-2-2024

Στην Κύπρο: 19725

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Στην Ελλάδα:

**Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:** 2 Νοεμβρίου 2005

**Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:** 28 Ιουνίου 2010

Στην Κύπρο:

**Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:** 24 Οκτωβρίου 2005

**Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:** 04 Αυγούστου 2010

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Ελλάδα: 19/2/2024

Κύπρος: 13/12/2023