

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 240 mg foslevodopy a 12 mg foskarbidopy.
10 ml obsahuje 2 400 mg foslevodopy a 120 mg foskarbidopy.

Foslevodopa a foskarbidopa jsou proléčiva ekvivalentní přibližně 170 mg levodopy a 9 mg karbidopy v jednom ml.

Pomocná látka se známým účinkem

Duodopa SC obsahuje přibližně 1,84 mmol (42,4 mg) sodíku v jednom ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok (infuze).

Duodopa SC je čirý až mírně opalescentní roztok ve skleněné injekční lahvičce. Roztok musí být bez částic. Duodopa SC se může měnit od bezbarvé přes žlutou až po hnědou a může mít fialový nebo červený nádech. Barevné odchylky jsou očekávané a nemají vliv na kvalitu léčivého přípravku. Roztok může po propíchnutí zátky injekční lahvičky nebo ve stříkačce ztmavnout.

Hodnota pH je přibližně 7,4. Osmolalita je přibližně 2 200 až 2 500 mosmol/kg, ale může dosahovat až 2 700 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba pokročilé Parkinsonovy nemoci, která reaguje na léčbu levodopou a je doprovázena těžkými motorickými fluktuacemi a hyperkinezi nebo dyskinezi, pokud dostupné kombinace antiparkinsonik neposkytují uspokojivé výsledky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Duodopa SC se podává jako kontinuální subkutánní infuze, 24 hodin denně.

Doporučená počáteční rychlost infuze přípravku Duodopa SC se stanoví přepočtem denního příjmu levodopy na ekvivalenty levodopy (LE) a následným zvýšením, aby se zohlednilo 24hodinové podávání (viz Zahájení léčby). Dávku lze upravit tak, aby bylo dosaženo klinické odpovědi, která maximalizuje funkční „on“ periodu a minimalizuje počet a trvání „off“ period a „on“ period

s obtěžující dyskinezi. Maximální doporučená denní dávka foslevodopy je 6 000 mg (nebo 25 ml přípravku Duodopa SC denně, což odpovídá přibližně 4 260 mg levodopy denně).

Duodopa SC nahrazuje léky obsahující levodopu a inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT). Pokud je třeba, lze současně podávat jiné skupiny léčivých přípravků k léčbě Parkinsonovy nemoci.

Zahájení léčby

Pacienti vybraní k léčbě přípravkem Duodopa SC mají být schopni sami nebo s pomocí pečovatele porozumět systému pro podávání přípravku a obsluhovat jej.

Pacienti mají být před zahájením léčby přípravkem Duodopa SC a v případě potřeby i poté proškoleni o správném používání přípravku Duodopa SC a systému pro jeho podávání (viz Způsob podání).

K zahájení léčby přípravkem Duodopa SC jsou nutné tři kroky.

- Krok 1: Vypočítejte LE na základě přípravků obsahujících levodopu podávaných pacientovi v době, kdy byl vzhůru.
- Krok 2: Určete hodinovou rychlost infuze přípravku Duodopa SC.
- Krok 3: Určete objem nasycovací dávky.

Krok 1: Vypočítejte LE na základě přípravků obsahujících levodopu podávaných pacientovi v době, kdy byl vzhůru.

Množství levodopy ze všech přípravků obsahujících levodopu užívaných během bdělé denní doby (obvykle 16 hodin/den) má být převedeno na LE pomocí příslušného koeficientu násobícího dávku z tabulky 1 a poté sečteno. Pro tento výpočet berete v úvahu pouze levodopu a inhibitory COMT. Do tohoto výpočtu nezapočítávejte mimořádné (*záchranné*) dávky levodopy ani žádná jiná antiparkinsonika nebo léčbu, včetně přípravků užívaných mimo dobu bdění (např. noční dávky). Pokud jsou v průběhu 24 hodin užívány jakékoli inhibitory COMT, bez ohledu na dávku inhibitoru COMT, je třeba použít korekční faktor na součet LE, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1. Výpočet ekvivalentů levodopy (LE)

Léčivý přípravek s levodopou	Koeficient násobící dávku
S okamžitým uvolňováním, včetně enterální suspenze	1
S postupným uvolňováním, s řízeným uvolňováním nebo s prodlouženým uvolňováním ^a	0,75
Pokud je použit jakýkoli inhibitor COMT, vynásobte součet vypočtených LE z výše uvedených hodnot koeficientem 1,33^a	
^a Levodopa obsažená v kombinovaných přípravcích s LD/CD/inhibitory COMT se počítá jako levodopa s okamžitým uvolňováním a je třeba ji přičíst k LE ze všech ostatních zdrojů levodopy před vynásobením součtu s korekčním faktorem inhibitorů COMT (tj. nepoužívejte korekční faktor COMT na jednotlivé LE). CD = karbidopa; LD = levodopa; COMT = katechol-O-methyl transferáza; LE = ekvivalenty levodopy.	

Krok 2: Určete hodinovou rychlost infuze přípravku Duodopa SC.

Doporučené počáteční rychlosti infuze přípravku Duodopa SC na základě LE vypočtené v kroku 1 jsou uvedeny v tabulce 2.

Hodinová rychlost infuze pro přípravek Duodopa SC v tabulce 2 vychází z příjmu LE pacientem během typické 16hodinové bdělé doby (LE₁₆).

Pokud byla LE stanovená v kroku 1 založena na době bdění delší nebo kratší než 16 hodin, má být LE upravena na 16hodinovou dobu. Pro úpravu na 16hodinovou dobu vezměte hodnotu LE vypočtenou v kroku 1, vydělte ji počtem hodin, po které je pacient obvykle vzhůru, a poté ji vynásobte 16. Poté se podívejte na tabulku 2, kde jsou uvedeny doporučené počáteční rychlosti infuze přípravku Duodopa SC. Alternativou je výpočet počáteční hodinové rychlosti infuze podle vzorce uvedeného pod tabulkou 2, kde X je počet hodin bdělosti pacienta/den.

Hodinová rychlost infuze stanovená v tomto kroku má být při programování pumpy zadána jako základní rychlost infuze (podrobnosti naleznete v návodu k použití pumpy).

Tabulka 2. Navrhovaná počáteční hodinová rychlost infuze přípravku Duodopa SC

LE₁₆ (LE ze všech perorálních přípravků obsahujících LD, které byly užity během 16 hodin bdění (mg))	Navrhovaná počáteční hodinová rychlost infuze přípravku Duodopa SC (ml/hod)^a podávané po dobu 24 hodin
< 400	0,15
400–499	0,15–0,17
500–599	0,17–0,20
600–699	0,20–0,24
700–799	0,24–0,27
800–899	0,27–0,30
900–999	0,30–0,34
1 000–1 099	0,34–0,37
1 100–1 199	0,37–0,40
1 200–1 299	0,40–0,44
1 300–1 399	0,44–0,47
1 400–1 499	0,47–0,51
1 500–1 599	0,51–0,54
1 600–1 699	0,54–0,57
1 700–1 799	0,57–0,61
1 800–1 899	0,61–0,64
1 900–1 999	0,64–0,68
2 000–2 099	0,68–0,71
2 100–2 199	0,71–0,74
2 200–2 299	0,74–0,78
2 300–2 399	0,78–0,81
2 400–2 499	0,81–0,84
2 500–2 599	0,84–0,88
2 600–2 699	0,88–0,91
2 700–2 799	0,91–0,94
2 800–2 899	0,94–0,98
2 900–2 999	0,98–1,01
3 000–3 099	1,01–1,04

> 3 100	1,04
<p>^a Hodinovou rychlost infuze lze vypočítat podle následujícího vzorce, kde X je počet hodin bdělosti pacienta použitý pro stanovení LE (např. X = 16, v tabulce výše).</p> <p>Hodinová rychlost infuze (ml/hod) = $[(LE \cdot 0,92 \cdot 1,41) / 240] / X$</p> <p>Předpoklady použité k vytvoření „Navrhované počáteční hodinové rychlosti infuze přípravku Duodopa SC“:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové denní množství LE za 16 hodin se zvyšuje o 50 %, aby se zohlednilo 24hodinové dávkování. • Subkutánní foslevodopa je o 8 % biologicky dostupnější než enterálně vstřebávaná levodopa. • Poměr molekulových hmotností foslevodopy a levodopy je 1,41 : 1. • Jeden mililitr přípravku Duodopa SC obsahuje 240 mg foslevodopy a 12 mg foskarbidopy. • Většina pacientů s PD (Parkinsonovou nemocí) je léčena perorálními přípravky k léčbě PD v době, kdy jsou vzhůru (obvykle 16hodinová doba léčby/den); jakmile je vypočteno množství foslevodopy potřebné během 16 hodin, vydělí se 240 mg, aby se určil počet mililitrů potřebných během 16 hodin, a poté se vydělí 16 hodinami, aby se stanovila hodinová rychlost infuze. <p>LE = ekvivalenty levodopy; LD = levodopa.</p>	

Krok 3: Určete objem nasycovací dávky.

Nasycovací dávku lze podat bezprostředně před zahájením hodinové infuze k rychlému dosažení symptomatické kontroly při zahájení léčby přípravkem Duodopa SC ve stavu „off“ (nebo pokud byla pumpa vypnuta déle než 3 hodiny). Nasycovací dávky lze podávat buď pomocí pumpy, nebo pomocí perorálních tablet s okamžitým uvolňováním karbidopy/levodopy.

V tabulce 3 je uveden doporučený objem nasycovací dávky (ml) přípravku Duodopa SC, který má být naprogramován do pumpy (podrobnosti viz návod k použití pumpy), a odpovídající množství levodopy s okamžitým uvolňováním (mg) bez ohledu na současně podávaný periferní inhibitor dekarboxylázy DOPA (např. karbidopa, benserazid).

Tabulka 3. Stanovení objemu přípravku Duodopa SC doporučeného pro nasycovací dávku

Doporučený objem nasycovací dávky (ml), který má být naprogramován do pumpy	Přibližné odpovídající množství levodopy (mg)
0,6	100
0,9–1,2	150–200
1,5–1,8	250–300
2,0	350
0,1 ml přípravku Duodopa SC obsahuje 24 mg foslevodopy (což odpovídá přibližně 17 mg levodopy). Pumpa je schopna podávat nasycovací dávku v rozsahu od 0,1 ml do maximálně 3,0 ml v krocích po 0,1 ml.	

Optimalizace a udržování léčby

Zdravotnický pracovník může upravit počáteční hodinovou rychlost infuze, aby dosáhl optimální klinické odpovědi u pacienta. Přípravek má být podáván hodinovou rychlostí infuze nepřetržitě po dobu 24 hodin. V případě potřeby může zdravotnický pracovník naprogramovat a povolit 2 alternativní hodinové rychlosti infuze (nízká/vysoká). Všechny rychlosti infuze mohou být upravovány po 0,01 ml/hod (což odpovídá přibližně 1,7 mg levodopy/hod) a nemají překročit 1,04 ml/hod (nebo přibližně 4 260 mg levodopy za den [6 000 mg foslevodopy za den]). Pumpa obsahuje zabezpečený přístup ke konfiguraci dávky, aby se zabránilo pacientům provádět změny v předprogramovaných průtocích nebo ve funkci Extra dávka.

Přípravek Duodopa SC může být používán samostatně nebo v případě potřeby s jinými souběžně užívanými léčivými přípravky k léčbě Parkinsonovy nemoci, a to na základě posouzení zdravotnického pracovníka. Během podávání infuze přípravku Duodopa SC lze zvážit snížení jiných současně užívaných přípravků k léčbě Parkinsonovy nemoci a následnou úpravu dávkování přípravku Duodopa SC. Současné používání přípravku Duodopa SC s jinými přípravky obsahujícími levodopu nebo s léčivými přípravky, které významně regulují synaptické hladiny dopaminu (např. inhibitory COMT), nebylo studováno.

Alternativní rychlost infuze

Pumpa také umožňuje naprogramovat 2 alternativní možnosti rychlosti infuze pro pacienta (nízká/vysoká). Alternativní rychlosti infuze musí povolit a předem naprogramovat zdravotnický pracovník a pacienti si je mohou zvolit s ohledem na změny funkční potřeby, např. snížení dávky v noční době nebo zvýšení dávky při dlouhodobé intenzivní aktivitě (podrobnosti viz návod k použití pumpy).

Extra dávky

Pokud to zdravotnický pracovník umožní, mohou si pacienti sami podat extra dávku ke zvládnutí akutních „off“ příznaků, které se objeví během kontinuální infuze. Objem extra dávky lze zvolit z 5 možností (viz tabulka 4). Funkce Extra dávka je omezena na maximálně 1 extra dávku za hodinu. Pokud pacient během 24hodinového/denního období léčby použije 5 nebo více extra dávek, je třeba zvážit revizi základní rychlosti infuze. Možnost zapnutí této funkce, stejně jako minimální dobu potřebnou mezi extra dávkami, určuje zdravotnický pracovník a pacient ji nemůže měnit (podrobnosti o programování funkce Extra dávka najdete v návodu k použití pumpy).

Tabulka 4. Možnost extra dávky přípravku Duodopa SC

Objem přípravku Duodopa SC (ml)	Ekvivalenty levodopy (mg)
0,10	17
0,15	25,5
0,20	34
0,25	42,5
0,30	51

Způsob podání

Duodopa SC se podává subkutánně, nejlépe do břicha, přičemž se vyhýbáme oblasti o poloměru 5 cm od pupku. Při přípravě a podávání tohoto přípravku používejte aseptickou techniku. Infuzní set (kanyla) může zůstat na místě až 3 dny, pokud je přípravek podáván nepřetržitě. Místo infuze střídejte a nejméně každé 3 dny použijte nový infuzní set. Doporučuje se, aby nové místo podávání infuze bylo aspoň 2,5 cm od místa, které se používalo v posledních 12 dnech. Duodopa SC se nemá podávat do míst, která jsou citlivá, pohmožděná, zarudlá nebo tvrdá na dotek. K podávání přípravku Duodopa SC se smí používat pouze pumpa Vyafuser (podrobnosti viz návod k použití pumpy) za použití sterilních jednorázových infuzních komponent (stříkačka, infuzní set a adaptér injekční lahvičky) určených pro toto použití. Pacienti mají být před zahájením léčby přípravkem Duodopa SC a následně podle potřeby proškoleni o správném používání přípravku Duodopa SC a systému pro jeho podávání (pumpa, injekční lahvička s roztokem, adaptér injekční lahvičky, stříkačka, infuzní souprava, příslušenství pro přenášení, dobíjecí baterie a nabíječka).

Ve farmakokinetické zkřížené studii vedlo podání přípravku Duodopa SC do paže a do stehna k téměř rovnocenné expozici jako při podání do břicha (viz bod 5.2 Absorpce). Dlouhodobá bezpečnost a účinnost podávání do paže a stehna nebyla hodnocena.

Léčivý přípravek má být uchováván a má se s ním zacházet tak, jak je popsáno v bodě 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání. Injekční lahvičky s léčivým přípravkem jsou určeny pouze k jednorázovému

použití. Po přenesení obsahu injekční lahvičky do stříkačky má být obsah stříkačky podán do 24 hodin. Použité injekční lahvičky a stříkačky mají být zlikvidovány v souladu s místními předpisy. Stříkačky musí být zlikvidovány, i když v nich zůstanou zbytky přípravku, podle pokynů zdravotnického pracovníka (viz bod 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci).

Přerušení léčby

Náhlému přerušení nebo rychlému snížení dávky přípravku Duodopa SC bez podání alternativní dopaminergní léčby je třeba se obecně vyhnout (viz bod 4.4).

Podávání přípravku Duodopa SC lze bez dalších opatření krátce přerušit, například když se pacient sprchuje. Při přerušení delším než na 1 hodinu je třeba použít novou infuzní soupravu (hadičku a kanylu) a použít jiné místo podání infuze. Pokud bylo podávání infuze přerušeno na dobu delší než 3 hodiny, může si pacient, pokud mu to zdravotnický pracovník umožní, také sám podat nasycovací dávku, aby zajistil rychlé obnovení kontroly symptomů.

Pokud je léčba přípravkem Duodopa SC přerušena na delší dobu (> 24 hodin) nebo je trvale ukončena, má zdravotnický pracovník určit vhodnou alternativní dopaminergní léčbu (např. perorální levodopu/karbidopu). Léčbu přípravkem Duodopa SC lze kdykoli obnovit podle pokynů pro zahájení léčby přípravkem Duodopa SC (viz bod 4.2 Zahájení léčby).

Zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetika přípravku Duodopa SC nebyla hodnocena u žádné zvláštní skupiny pacientů. Přípravek Duodopa SC je určen k použití u pacientů s Parkinsonovou nemocí, kteří již užívají stabilní dávku perorální levodopy. Rozdíly v expozici nejsou považovány za klinicky významné, protože přípravek Duodopa SC je optimalizován, jakmile pacient zahájí léčbu. Proto se neočekává, že by kovariantní vlivy ovlivnily klinickou účinnost nebo bezpečnost. Další informace o farmakokinetice levodopy a karbidopy u zvláštních skupin pacientů viz bod 5.2.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Duodopa SC je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- glaukomem s uzavřeným úhlem
- těžkým srdečním selháním
- akutní cévní mozkovou příhodou
- těžkou srdeční arytmií
- užití neselektivních inhibitorů MAO a selektivních inhibitorů MAO typu A je v kombinaci s přípravkem Duodopa SC kontraindikováno. Podávání těchto inhibitorů musí být přerušeno minimálně dva týdny před zahájením léčby přípravkem Duodopa SC. Přípravek Duodopa SC může být podáván současně se selektivními inhibitory MAO typu B v dávkách doporučených výrobcem (např. selegilin HCl) (viz bod 4.5).
- stavy, za kterých jsou kontraindikovány látky s adrenergním účinkem, jako je například feochromocytom, hyperthyreoidismus a Cushingův syndrom.

Jelikož levodopa může aktivovat rozvoj maligního melanomu, nesmí být přípravek Duodopa SC používán u pacientů s podezřelou neurčenou kožní lézí nebo s melanomem v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění a opatření pro použití přípravku Duodopa SC

Řada níže uvedených upozornění a opatření platí obecně pro levodopu, a tedy i pro přípravek Duodopa SC.

- Duodopa SC se nedoporučuje k léčbě extrapyramidových účinků vyvolaných léky.

- Pacienti s těžkým kardiovaskulárním nebo plicním onemocněním, bronchiálním astmatem, ledvinovým, jaterním nebo endokrinním onemocněním nebo s anamnézou vředové choroby nebo konvulzí mají být léčeni přípravkem Duodopa SC s opatrností.
- U pacientů s anamnézou infarktu myokardu, kteří mají zbytkové atriální nodální nebo ventrikulární arytmie, má být pečlivě sledována srdeční činnost, a to zvláště v období počátečního upravování dávkování.
- U všech pacientů léčených přípravkem Duodopa SC má být pečlivě sledován rozvoj změn duševního stavu, deprese s tendencemi k sebevraždě a jiných závažných duševních změn. Pacienti s dřívější nebo současnou psychózou mají být léčeni s opatrností. Vyšší frekvence halucinací se může vyskytnout u pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo jinou dopaminergní léčbou obsahující levodopu včetně přípravku Duodopa SC. Pokud se tyto příznaky objeví, doporučuje se léčbu přehodnotit.
- Současné podávání antipsychotik blokujících dopaminové receptory, zvláště antagonistů D2 receptorů, má být prováděno s opatrností a pacienti mají být pečlivě sledováni pro možnou ztrátu antiparkinsonického účinku nebo zhoršení parkinsonských příznaků (viz bod 4.5).
- Pacienti s chronickým glaukomem s otevřeným úhlem mají být léčeni přípravkem Duodopa SC s opatrností a pouze za předpokladu, že nitrooční tlak je dobře kontrolován a pacient je během léčby pečlivě monitorován pro možné změny nitroočního tlaku.
- Duodopa SC může vyvolat ortostatickou hypotenzi. Proto má být přípravek Duodopa SC podáván s opatrností pacientům, kteří užívají jiné léčivé přípravky, které mohou způsobit ortostatickou hypotenzi (viz bod 4.5).
- Levodopa je spojována se somnolencí a epizodami náhlého nástupu spánku u pacientů s Parkinsonovou nemocí, a proto má být vyžadována opatrnost při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů (viz bod 4.7).
- Při náhlém vysazení antiparkinsonik byl hlášen komplex příznaků podobných neuroleptickému malignímu syndromu (NMS), včetně svalové rigidity, zvýšené tělesné teploty, mentálních změn (např. agitovanost, zmatenost, kóma) a zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy v séru. Jako následek NMS nebo těžké dyskineze byla u pacientů s Parkinsonovou nemocí vzácně pozorována rhabdomyolýza. Proto při náhlém snížení dávky nebo přerušení podávání kombinace levodopy s karbidopou mají být pacienti pečlivě sledováni, a to zvláště ti, kteří užívají antipsychotika. V souvislosti s podáváním přípravku Duodopa SC nebyl hlášen ani NMS ani rhabdomyolýza.
- Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich pečovatelé mají být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergními přípravky obsahujícími levodopu včetně přípravku Duodopa SC se mohou rozvinout symptomy impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitého a nutkavého přejídání. Pokud se tyto příznaky objeví, doporučuje se léčbu přehodnotit.
- Epidemiologické studie prokázaly, že u pacientů s Parkinsonovou nemocí existuje vyšší riziko rozvoje melanomu než v obecné populaci. Není jasné, zda pozorované zvýšené riziko vzniká v důsledku Parkinsonovy nemoci nebo má jiné příčiny, jako je užívání přípravků k léčbě Parkinsonovy nemoci. Z tohoto důvodu jsou pacienti i ošetřující lékaři informováni o nutnosti pravidelného sledování výskytu melanomů u pacientů, kteří používají přípravek Duodopa SC, a to v jakékoli indikaci. V ideálním případě mají pacienti absolvovat pravidelné vyšetření kůže odborníkem s odpovídající specializací (např. dermatologem).
- Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) je návyková porucha, která u některých pacientů léčených kombinací karbidopa/levodopa vede k nadměrnému užívání přípravku. Před zahájením léčby mají být pacienti a jejich pečovatelé upozorněni na potenciální riziko vzniku DDS.
- Aby nevznikla dyskineze vyvolaná levodopou, může být třeba dávku přípravku Duodopa SC snížit.
- Během delší léčby přípravkem Duodopa SC jsou doporučovány pravidelné kontroly krvetvorby a jaterních, kardiovaskulárních a renálních funkcí.
- Duodopa SC obsahuje hydrazin, který je produktem štěpení foskarbidopy. Hydrazin může být genotoxický a možná kancerogenní. Medián denní dávky přípravku Duodopa SC je přibližně 2 541 mg/den foslevodopy a 127 mg/den foskarbidopy. Maximální doporučená denní dávka je

6 000 mg foslevodopy a 300 mg foskarbidopy. Tyto obsahují hydrazin až do mediánu expozice 0,2 mg/den, s maximem 0,5 mg/den. Klinický význam této expozice hydrazinu není znám.

- Snížená schopnost zacházet se systémem pro podávání přípravku může způsobit komplikace. Takovým pacientům má asistovat pečovatel (např. zdravotní sestra nebo blízký příbuzný).
- Náhlé nebo postupné zhoršování bradykineze může být znamením obstrukce zařízení z jakýchkoli důvodů, a je třeba to vyšetřit.
- U pacientů léčených kombinací přípravky s obsahem levodopy s karbidopou byla hlášena polyneuropatie. Před zahájením léčby pacienty vyšetřete s ohledem na anamnézu nebo známky polyneuropatie a známé rizikové faktory a během léčby toto vyšetření pravidelně opakujte.
- U pacientů používajících přípravek Duodopa SC byly hlášeny nežádoucí účinky v místě podání infuze (viz bod 4.8). Pro snížení rizika se doporučuje dodržovat aseptické techniky při používání tohoto přípravku a často střídat místo podání infuze. V klinických studiích se u několika pacientů, kteří hlásili reakce v místě podání infuze, vyskytly také infekce v místě podání infuze. Proto se doporučuje pečlivé sledování závažných reakcí v místě podání infuze a infekcí v místě podání infuze.

Duodopa SC obsahuje sodík

Duodopa SC obsahuje 42,4 mg (přibližně 1,84 mmol) sodíku v jednom ml, což odpovídá 2,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO. Maximální denní dávka tohoto přípravku obsahuje 54 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO.

Duodopa SC má vysoký obsah sodíku. To je třeba vzít v úvahu zejména u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí nebyly s přípravkem Duodopa SC prováděny. U generických kombinací levodopy s karbidopou jsou obecně známy následující interakce.

Při používání přípravku Duodopa SC současně s následujícími léčivými přípravky je třeba opatrnosti:

Antihypertenziva

Když byly kombinace levodopy s inhibitory dekarboxylázy přidány pacientům, kteří již užívali antihypertenziva, objevila se symptomatická posturální hypotenze. Může to vyžadovat úpravu dávkování antihypertenziva.

Antidepresiva

Při současném podávání tricyklických antidepresiv (např. amoxapinu a trimipraminu) a přípravků obsahujících kombinaci karbidopy s levodopou se objevily vzácně zprávy o nežádoucích účincích, včetně hypertenze a dyskineze.

Inhibitory COMT (např. tolkapon, entakapon, opikapon)

Současné užívání inhibitorů COMT (katechol-O-methyltransferázy) a přípravku Duodopa SC může zvýšit biologickou dostupnost levodopy. Může být potřeba upravit dávky přípravku Duodopa SC.

Jiné léčivé přípravky

Antagonisté dopaminových receptorů (některá antipsychotika, např. fenothiaziny, butyrofenony a risperidon a antiemetika, např. metoklopramid), benzodiazepiny, isoniazid, fenytoin a papaverin mohou snižovat terapeutický účinek levodopy. Pacienti užívající tyto léčivé přípravky spolu s přípravkem Duodopa SC mají být pečlivě sledováni kvůli riziku ztráty terapeutické odpovědi.

Inhibitory MAO jsou u pacientů používajících přípravky Duodopa SC kontraindikovány, s výjimkou selektivních inhibitorů MAO typu B (např. selegilin HCl). Pokud je do léčby přidán selektivní inhibitor MAO typu B, může být zapotřebí snížit dávku přípravku Duodopa SC.

Současné užití selegilinu a kombinace levodopy s karbidopou je spojováno se závažnou ortostatickou hypotenzí.

Amantadin má synergický účinek s levodopou a může zvyšovat nežádoucí účinky levodopy. Může být potřeba upravit dávkování přípravku Duodopa SC.

Sympatomimetika (např. adrenergní léky, kromě jiných – salbutamol, fenylefrin, izoproterenol, dobutamin) mohou zvýšit kardiovaskulární nežádoucí účinky související s levodopou.

Foskarbidopa byla *in vitro* identifikována jako potenciální induktor CYP1A2. Při předepisování přípravku Duodopa SC v kombinaci se substráty citlivými k CYP1A2 (např. fluvoxamin, klozapin, kofein, theofylin, duloxetin a melatonin) je třeba postupovat s opatrností. Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí, které by hodnotily klinický význam tohoto zjištění.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Duodopa SC těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie s levodopou a karbidopou na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud přínos pro matku nepřevažuje nad možnými riziky pro plod, pak se podávání přípravku Duodopa SC v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Levodopa a možná i metabolity levodopy se vylučují do lidského mateřského mléka. Existují důkazy o tom, že laktace je během léčby levodopou potlačena.

Není známo, zda se karbidopa nebo její metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech však vylučování karbidopy do mateřského mléka prokázaly.

Existují pouze omezené údaje o účincích přípravku Duodopa SC nebo jejich metabolitů u novorozenců/kojenců. Kojení má být během léčby přípravkem Duodopa SC přerušeno.

Fertilita

V reprodukčních studiích nebyly u potkanů, kterým byla podávána levodopa/karbidopa, pozorovány žádné účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Duodopa SC může mít výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Levodopa a karbidopa mohou vyvolat závratě a ortostatickou hypotenzi. Proto má být řízení a obsluha strojů vykonávána s opatrností. Pacienti léčení přípravkem Duodopa SC, u kterých se objeví somnolence a/nebo epizody náhlého nástupu spánku, musí být poučeni, aby neřídili dopravní prostředky a zdrželi se aktivit, které při zhoršené bdělosti mohou jim nebo ostatním způsobit vážné poranění nebo smrt (např. obsluha strojů). Těchto aktivit je třeba se vyvarovat až do doby, než takové opakované příhody a somnolence vymizí, viz také bod 4.4.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) hlášenými ve všech studiích fáze 3 u pacientů vystavených přípravku Duodopa SC byly nežádoucí účinky v místě podání infuze (erytém v místě podání infuze, flegmóna v místě podání infuze, uzlík v místě podání infuze, bolest v místě podání infuze, edém v místě podání infuze, reakce v místě podání infuze a infekce v místě podání infuze), halucinace, pád a úzkost.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené ve všech studiích fáze 3 u pacientů vystavených přípravku Duodopa SC (379 pacientů s celkovou expozicí 414,3 pacientoroku, 230 subjektů vystavených po dobu ≥ 6 měsíců, 204 subjektů vystavených po dobu ≥ 12 měsíců) nebo údaje o podávání přípravku Duodopa intestinální gel na základě četnosti výskytu při léčbě bez ohledu na přiřazenou příčinnou souvislost jsou uvedeny v tabulce 5 a jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Frekvence výskytu nežádoucích účinků vycházejí z následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 5. Seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Flegmóna v místě podání infuze Infekce v místě podání infuze Infekce močových cest ^b
	Časté ^a	Absces v místě podání infuze
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anemie ^b
	Méně časté	Leukopenie ^b Trombocytopenie ^b
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaktická reakce ^{b,e}
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Úzkost Deprese Halucinace ^c
	Časté	Abnormální sny ^b Agitovanost ^b Stav zmatenosti Bludy Impulzivní porucha Insomnie Paranoia Psychotická porucha Spánkové ataky ^b Porucha spánku ^b Suicidální představa
	Méně časté	Dokonaná sebevražda ^b Demence ^b Dezorientace ^b Dopaminový dysregulační syndrom Euforická nálada ^b Strach ^b Zvýšené libido ^b Noční můry ^b Suicidální pokus ^b

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
	Vzácné	Abnormální myšlení ^b
Poruchy nervového systému	Časté	Kognitivní porucha Závrať Posturální závrať Dyskineze Dystonie Bolest hlavy Hypestezie „On“ a „off“ fenomén Parestézie Polyneuropatie ^d Somnolence Synkopa Tremor ^b
	Méně časté	Ataxie ^b Konvulze ^b Porucha chůze ^b
Poruchy oka	Méně časté	Glaukom s uzavřeným úhlem ^b Blefarospasmus ^b Diplopie ^b Optická ischemická neuropatie ^b Rozmazané vidění ^b
Srdeční poruchy	Časté	Nepravidelná srdeční frekvence ^b
	Méně časté	Palpitace
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze Hypotenze Ortostatická hypotenze
	Méně časté	Flebitida ^b
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe Orofaryngeální bolest ^b
	Méně časté	Dysfonie ^b
	Vzácné	Abnormální dýchání ^b
Gastrointestinální poruchy	Časté	Břišní distenze ^b Bolest břicha Zácpa Průjem Sucho v ústech Dysgeuzie ^b Dyspepsie ^b Dysfagie ^b Flatulence ^b Nausea Zvracení
	Méně časté	Hypersalivace ^b
	Vzácné	Bruxismus ^b Změna barvy slin ^b Glosodynie ^b Škytavka ^b
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Kontaktní dermatitida ^b Hyperhidróza ^b Pruritus Vyrážka

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
	Méně časté	Alopecie ^b Erytém ^b Kopřivka ^b
	Vzácné	Změna barvy potu ^b Maligní melanom ^b
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Svalové křeče Bolest šije ^b
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Inkontinence moči Retence moči
	Méně časté	Chromaturie ^b
	Vzácné	Priapismus ^b
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Erytém v místě podání infuze Reakce v místě podání infuze Uzlík v místě podání infuze Edém v místě podání infuze Bolest v místě podání infuze
	Časté ^a	Astenie Únava Modřina v místě podání infuze Exfoliace v místě podání infuze Extravazace v místě podání infuze Hematom v místě podání infuze Krvácení v místě podání infuze Indurace v místě podání infuze Zánět v místě podání infuze Podráždění v místě podání infuze Rezistence v místě podání infuze Papula v místě podání infuze Pruritus v místě podání infuze Vyrážka v místě podání infuze Otok v místě podání infuze Malátnost Periferní edémy Bolest ^b
	Méně časté	Bolest na hrudi ^b
Vyšetření	Časté	Zvýšená hladina aminokyselin (zvýšená hladina kyseliny methylmalonové) ^b Zvýšená hladina homocysteinu v krvi ^b Snížená hladina vitamínu B6 Deficience vitamínu B12 ^b Snížení tělesné hmotnosti Zvýšení tělesné hmotnosti ^b
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Velmi časté	Pády

^a Časté nežádoucí účinky týkající se příhod v místě podání infuze jsou zahrnuty, pokud $\geq 2\%$.

^b Tyto nežádoucí účinky byly u přípravku Duodopa intestinální gel identifikovány jako příhody související s lékem. Tyto příhody však nebyly považovány za nežádoucí účinky přípravku Duodopa SC.

^c Halucinace zahrnuje halucinaci, zrakovou halucinaci, sluchovou halucinaci, čichovou halucinaci, taktilní halucinaci a smíšenou halucinaci.

^d Polyneuropatie zahrnuje periferní neuropatii, polyneuropatii, snížené vnímání vibrací, periferní senzickou neuropatii, poruchu čítí a ztrátu čítí.

^e Na základě údajů po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v místě podání infuze

Ve studiích fáze 3 byly nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s přípravkem Duodopa SC reakce v místě podání infuze 77,6 % (n=294) a infekce v místě podání infuze 41,4 % (n=157). V klinických studiích byly u přípravku Duodopa SC pozorovány nežádoucí účinky v místě podání infuze, včetně reakcí a infekcí v místě podání infuze, které se běžně vyskytují u subkutánních infuzí. Většina nežádoucích účinků v místě podání infuze nebyla závažná, byla mírná nebo středně závažná a odezněla spontánně nebo po léčbě antibiotiky a/nebo incizi a drenáží. U tří subjektů s infekcí v místě podání infuze došlo ke komplikaci v podobě sepse, která vedla k hospitalizaci. Sledujte jakékoli změny na kůži v místě podání infuze, které by mohly naznačovat možnou infekci, jako jsou zarudnutí spojené se ztepláním, otok, bolest a změna barvy při tlaku na toto místo. Při používání tohoto přípravku je třeba dodržovat aseptické techniky a zvážit střídání místa podání infuze častěji než každý 3. den a použití nového infuzního setu, pokud zaznamenáte tyto kožní změny. Doporučuje se, aby nové místo podání infuze bylo aspoň 2,5 cm od místa, které se používalo v posledních 12 dnech.

Laboratorní hodnoty: Při léčbě levodopou/karbidopou byly hlášeny následující abnormality laboratorních vyšetření, a proto je třeba si jich všimnout při léčbě pacientů přípravkem Duodopa SC: zvýšené hodnoty dusíku močoviny, alkalické fosfatázy, S-AST, S-ALT, LDH, bilirubinu, krevního cukru, kreatininu a kyseliny močové, pozitivní Coombsův test a snížené hodnoty hemoglobinu a hematokritu. Byly hlášeny leukocyty, bakterie a krev v moči. Levodopa/karbidopa, a tedy i Duodopa SC, mohou způsobit falešně pozitivní výsledek, pokud se k testování ketolátů v moči použije testovací proužek; tato reakce se převařením vzorku moči nezmění. Při použití glukózooxidázových metod mohou být výsledky glykosurie falešně negativní.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

V případě předávkování přípravkem Duodopa SC je třeba podávání infuze okamžitě zastavit. Léčba akutního předávkování přípravkem Duodopa SC je stejná jako léčba akutního předávkování levodopou; pyridoxin však nemá žádný vliv na zvrácení účinku přípravku Duodopa SC. Má být použito elektrokardiografické monitorování a pacient má být pečlivě sledován pro možnost rozvoje srdečních arytmií. Pokud je to potřebné, má být poskytnuta odpovídající antiarytmická léčba. Pacient musí být rovněž monitorován kvůli hypotenzi. Je třeba zvážit i možnost, že pacient užil spolu s přípravkem Duodopa SC další léčivé přípravky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsonika, foslevodopa a inhibitor dekarboxylázy

ATC kód: N04BA07

Mechanismus účinku

Duodopa SC (foslevodopa/foskarbidopa) 240 mg/12 mg v jednom ml infuzního roztoku je kombinace proléčiv monofosfátu levodopy a monofosfátu karbidopy (poměr 20 : 1) v roztoku pro 24hodinovou/denní kontinuální subkutánní infuzi u pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí, kteří nejsou dostatečně kontrolováni současnou medikamentózní léčbou. Foslevodopa a foskarbidopa jsou konvertovány *in vivo* na levodopu a karbidopu. Levodopa po dekarboxylaci na dopamin v mozku zmírňuje příznaky Parkinsonovy nemoci. Karbidopa, která neprochází hematoencefalickou bariérou, inhibuje extracerebrální dekarboxylaci levodopy na dopamin. To znamená, že pro transport do mozku a transformaci na dopamin je k dispozici větší množství levodopy.

Farmakodynamické vlastnosti

Ukázalo se, že subkutánní podání přípravku Duodopa SC a intestinální podání přípravku Duodopa mají porovnatelné C_{max} , AUC levodopy a stupeň fluktuace, což podporuje srovnatelný profil účinnosti. Přípravek Duodopa SC, který dosahuje stejných koncentrací levodopy jako Duodopa, snižuje motorické fluktuace a prodlužuje dobu „on“ u pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí reagujících na levodopu. Motorické fluktuace a hyperkineze nebo dyskineze se snižují, protože plazmatické koncentrace levodopy jsou udržovány na stálé úrovni v rámci individuálního terapeutického okna. Terapeutického účinku na motorické symptomy (stav „on“) je dosaženo první den léčby.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie s přípravkem Duodopa intestinální gel

Účinnost přípravku Duodopa intestinální gel byla potvrzena ve dvou paralelně probíhajících identicky designovaných 12týdenních, multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, dvojitě matoucích (*double-dummy*) studiích fáze 3 se skupinou aktivních kontrol, které byly zaměřeny na účinnost, bezpečnost a snášenlivost přípravku Duodopa intestinální gel v porovnání s podáváním levodopy/karbidopy v dávce 100/25 mg ve formě tablet. Studie byly prováděny u pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí, kteří odpovídali na léčbu levodopou a kteří, i přes optimalizovanou léčbu perorálně podávanou levodopou/karbidopou a jinými dostupnými antiparkinsoniky, měli persistující výkyvy motoriky a celkem zahrnovaly 71 pacientů. Výsledky těchto dvou studií byly shrnuty a byla vypracována jedna výsledná analýza.

Primární cílový parametr účinnosti přípravku, definovaný jako změna standardizované „off“ periody (od výchozí do konečné hodnoty), který vychází z hodnocení v „Deníku parkinsonika“ (Parkinson's Disease Diary, deník PD) a využívá údaje posledního provedeného pozorování, prokázal statisticky významný průměrný rozdíl určený metodou nejmenších čtverců (least square, LS) ve prospěch skupiny léčené přípravkem Duodopa (tabulka 6).

Výsledky primárního cílového parametru studie byly podpořeny analýzou opakovaných měření modelováním smíšených efektů (Mixed Model Repeated Measure (MMRM)), které zkoumaly změnu proti výchozímu stavu na každé studijní návštěvě, jenž od zahájení studie proběhla. Tato analýza „off“ periody prokázala v týdnu 4 statisticky významné větší zlepšení ve skupině pacientů léčených přípravkem Duodopa v porovnání s aktivní kontrolní skupinou, a toto zlepšení se ukázalo být statisticky významné i v týdnech 8, 10 a 12.

Tato změna „off“ periody byla spojena se statisticky významným průměrným rozdílem určeným metodou LS na základě údajů z deníku PD v porovnání s výchozím stavem průměrných denních normovaných „on“ period bez obtěžujících dyskinezí u skupiny pacientů léčených přípravkem Duodopa intestinální gel a skupiny aktivních kontrol. Výchozí hodnoty byly shromážděny tři dny před randomizací a po uplynutí 28 dní standardizace perorální léčby.

Tabulka 6. Změna od výchozí do konečné hodnoty v „off“ periodách a v „on“ periodách bez obtěžujících dyskinezií

Léčebná skupina	n	Průměrná výchozí hodnota (SD) (hodiny)	Průměrná konečná hodnota (SD) (hodiny)	Průměrná (SE) změna LS (hodiny)	Průměrný (SE) rozdíl LS (hodiny)	Hodnota P
Primární měření: „off“ perioda						
Aktivní kontroly ^a	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
Duodopa intestinální gel	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
Klíčové sekundární měření: „on“ perioda bez obtěžujících dyskinezií						
Aktivní kontroly	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Duodopa intestinální gel	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059
SD = standardní odchylka (standard deviation); SE = standardní chyba (standard error)						
^a . Aktivní kontroly, perorálně levodopa/karbidopa, 100/25 mg tablety (Sinemet tablety upravené pro účely studie do lékové formy tobolek)						

Analýzy dalších sekundárních, na účinnost zaměřených cílových parametrů, provedené stupňovitou testovací procedurou, prokázaly statisticky významné výsledky u přípravku Duodopa intestinální gel ve srovnání s perorálně podávanou levodopou/karbidopou v souhrnném indexu Dotazníku parkinsonika (Parkinson's Disease Questionnaire, (PDQ-39) [*index týkající se kvality života u Parkinsonovy nemoci*]), v hodnocení skóre celkového klinického dojmu – zlepšení (Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I)), jakož i v unifikované hodnotící stupnici Parkinsonovy nemoci (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), konkrétně v části II (každodenní aktivity)). Závěrečné shrnutí dotazníku PDQ-39 prokázalo snížení o 10,9 bodu v týdnu 12 oproti výchozímu stavu ve skupině s přípravkem Duodopa intestinální gel. Další sekundární cílové parametry, tedy UPDRS v části III skóre, závěrečné shrnutí EQ-5D (EuroQol 5dimenzionální dotazník) a celkové skóre Zaritova dotazníku zátěže (ZBI, Zarit Burden Interview), statistické významnosti na podkladě stupňovité testovací procedury nedosáhly.

Otevřená jednoramenná multicentrická studie fáze 3 byla zaměřená na hodnocení dlouhodobé bezpečnosti a snášenlivosti přípravku Duodopa, podávaného po dobu delší než 12 měsíců u celkem 354 pacientů. Hodnocenou populací byli pacienti s pokročilou Parkinsonovou nemocí, kteří i přes optimalizovanou léčbu dostupnými antiparkinsoniky měli motorické fluktuace a vykazovali odpověď na léčbu levodopou. Průměrná denní normovaná „off“ perioda se snížila o 4,44 hodiny od výchozího do konečného stavu (6,77 hodin ve výchozím stavu a 2,32 hodiny na konci léčby) s odpovídajícím 4,8hodinovým zvýšením v „on“ periodě bez obtěžujících dyskinezií.

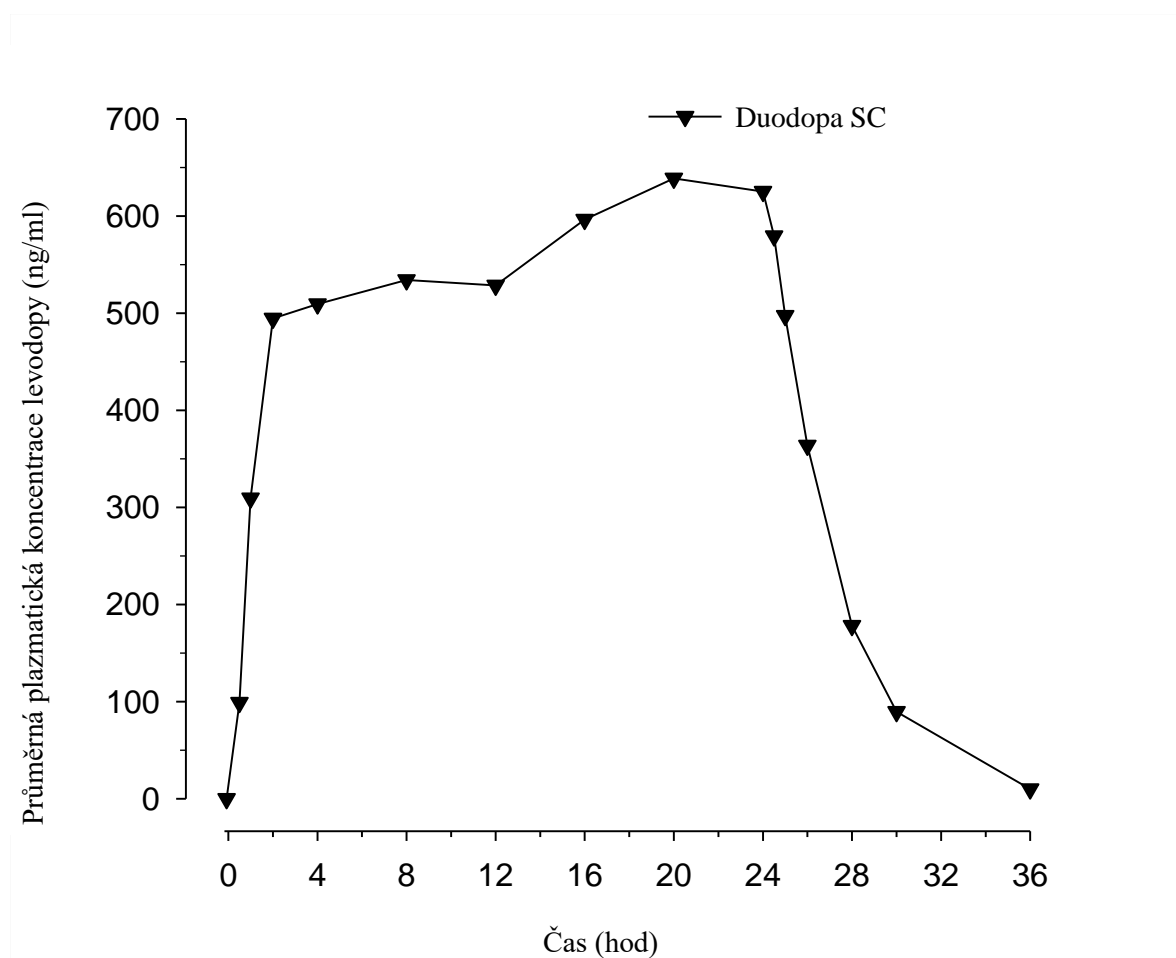
Byla provedena otevřená randomizovaná multicentrická studie fáze 3, která hodnotila účinek přípravku Duodopa intestinální gel na dyskineze ve srovnání s optimalizovanou medikamentózní léčbou (optimized medical treatment, OMT) po dobu 12 týdnů u 61 pacientů. Hodnocenou populací byli pacienti reagující na léčbu levodopou s pokročilou Parkinsonovou nemocí a motorickými fluktuacemi nedostatečně kontrolovanými OMT a s výchozím celkovým skóre ≥ 30 na škále hodnotící dyskineze související s Parkinsonovou nemocí UDysRS (Unified Dyskinesia Rating Scale). Změna od výchozího stavu do týdne 12 v celkovém skóre UDysRS (primární cílový parametr účinnosti) prokázala statisticky významný průměrný rozdíl určený metodou nejmenších čtverců (least square, LS) (-15,05; $p < 0,0001$) ve prospěch skupiny léčené přípravkem Duodopa ve srovnání se skupinou OMT. Analýza sekundárních cílových parametrů účinnosti pomocí pevně stanovené posloupnosti testování (fixed sequence testing procedure) prokázala statisticky významné výsledky ve prospěch přípravku Duodopa ve srovnání s OMT při hodnocení „on“ periody bez obtěžujících dyskinezií podle deníku parkinsonika, v souhrnném indexu Dotazníku kvality života u Parkinsonovy nemoci PDQ-8 (Parkinson's Disease Questionnaire-8), ve skóre změny celkového klinického dojmu CGI-C (Clinical Global Impression Change), skóre na stupnici UPDRS pro hodnocení a diagnostiku Parkinsonovy nemoci, část II (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS Part II) a při hodnocení „off“ periody podle deníku parkinsonika. Skóre UPDRS v části III nesplňovalo statistickou významnost.

Studie s přípravkem Duodopa SC

Duodopa SC je kombinace proléčiv monofosfátu levodopy a monofosfátu karbidopy (poměr 20 : 1) v roztoku určeném pro 24hodinovou/denní kontinuální subkutánní infuzi. Ukázalo se, že subkutánní podání přípravku Duodopa SC a intestinální podání přípravku Duodopa mají porovnatelné C_{max} , AUC levodopy a stupeň fluktuační, což podporuje porovnatelný profil účinnosti. Studie prokázala stabilní expozici levodopě s hodnotami fluktuační 0,262 pro přípravek Duodopa SC a 0,404 pro přípravek Duodopa.

Po podání přípravku Duodopa SC zdravým dobrovolníkům se ustáleného stavu levodopy dosáhne rychle, obvykle do 2 hodin, a udržuje se po celou dobu podávání infuze. Obrázek 1 níže ukazuje expozici levodopě po 24hodinové podávání přípravku Duodopa SC.

Graf 1. Průměrná expozice levodopě po 24hodinové infuzi přípravku Duodopa SC



Výsledky další komparační FK studie ukázaly, že expozice levodopě byla srovnatelná mezi přípravkem Duodopa SC a přípravkem Duodopa, pokud byly oba přípravky podávány po dobu 24 hodin.

Byla provedena dvojitě zaslepená, dvojitě matoucí, randomizovaná, multicentrická studie fáze 3 s aktivní kontrolou, která hodnotila účinek přípravku Duodopa SC u pacientů s pokročilou PD po dobu 12 týdnů. Celkem 145 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 a celkem 141 pacientům byla podávána buď 24hodinová/denní kontinuální subkutánní infuze přípravku Duodopa SC plus perorálně tobolky placebo (n=74), nebo 24hodinová/denní kontinuální subkutánní infuze roztoku placebo plus perorálně tablety obsahující karbidopu/levodopu s okamžitým uvolňováním upravené do formy tobolek (n=67).

Hodnocenou populaci tvořili pacienti s PD reagující na léčbu levodopou, jejichž motorické příznaky nebyly dostatečně kontrolovány současnou léčbou a kteří měli minimálně 2,5 hodiny denně stav „off“, hodnoceno dle deníku parkinsonika.

Při použití Duodopy SC došlo ve srovnání se skupinou s perorálně podávanou léčbou karbidopou/levodopou s okamžitým uvolňováním ke statisticky významnému zlepšení ve výskytu „on“ periody bez obtěžujících dyskinezi a „off“ periody od výchozí hodnoty do týdne 12 (tabulka 7). Ostatní sekundární cílové parametry, motorické zkušenosti každodenního života, ranní akineze, spánek a ukazatele kvality života nedosáhly na základě postupu hierarchického testování statistické významnosti.

Tabulka 7. Změna od výchozí do konečné hodnoty v primárním a klíčovém sekundárním parametru

Léčebná skupina	n	Průměrná výchozí hodnota (SD)	Průměrná změna od výchozí do konečné hodnoty (SD)	Průměrná změna LS	Průměrný rozdílný LS	Hodnota p (95% interval spolehlivosti)
Primární parametr						
„On“ perioda bez obtěžujících dyskinezi (hodiny) ^a						
Kombinace karbidopa/levodopa ^b s okamžitým uvolňováním podávaná perorálně ^b	67	9,49 (2,62)	0,85 (3,46)	0,97		
Duodopa SC	73	9,20 (2,42)	3,36 (3,62)	2,72	1,75	0,0083 (0,46; 3,05)
Sekundární parametr						
„Off“ perioda (hodiny) ^a						
Kombinace karbidopa/levodopa ^b s okamžitým uvolňováním podávaná perorálně ^b	67	5,91 (1,88)	-0,93 (3,31)	-0,96		
Duodopa SC	73	6,34 (2,27)	-3,41 (3,76)	-2,75	-1,79	0,0054 (-3,03; -0,54)
SD = standardní odchylka.						
^a Získáno z deníku parkinsonika.						
^b Perorálně podávané tablety obsahující karbidopu/levodopu s okamžitým uvolňováním.						

Studii dokončilo celkem 110 pacientů. Během období dvojitě zaslepené léčby předčasně ukončilo léčbu 7,5 % (n=5) pacientů ve skupině s perorálně podávanou karbidopou/levodopou s okamžitým uvolňováním a 35,1 % (n=26) ve skupině s přípravkem Duodopa SC. Nejčastějším důvodem přerušení léčby ve skupině s přípravkem Duodopa SC byly nežádoucí účinky 18,9 % (n=14). Jeden ze 74 pacientů ve skupině s přípravkem Duodopa SC byl z analýzy vyloučen, protože neměl platné výchozí údaje pro model účinnosti (n=73 v tabulce 7).

Byla také provedena analýza senzitivity J2R, aby se vyhodnotily výsledky analýzy za konzervativnějšího předpokladu. Výsledky analýzy senzitivity J2R byly konzistentní s výsledky primární analýzy.

Byla provedena otevřená jednoramenná studie fáze 3, která hodnotila bezpečnost a snášenlivost 24hodinové denní expozice kontinuální subkutánní infuze přípravku Duodopa SC po dobu 52 týdnů u 244 pacientů. Hodnocenou populaci tvořili pacienti s Parkinsonovou nemocí reagující na levodopu, jejichž motorické příznaky nebyly dostatečně kontrolovány současnou léčbou a kteří měli minimálně 2,5 hodiny denně stav „off“, jak bylo hodnoceno pomocí deníků PD. Studii dokončilo celkem 137 pacientů. Nejčastějšími důvody pro ukončení studie byly nežádoucí účinky (26 %) a odvolání souhlasu (16 %). Nežádoucí účinky hlášené u ≥ 10 % subjektů byly reakce v místě podání infuze, halucinace, pád, úzkost a závrať. Nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s přípravkem Duodopa SC byly reakce v místě podání infuze, které byly nezávažné, mírné nebo středně závažné a ustoupily. Souhrn bezpečnostního profilu přípravku Duodopa SC z této studie je uveden v bodě 4.8 (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku Duodopa SC u pacientů do 18 let nebyla stanovena a jeho použití u pacientů do 18 let se nedoporučuje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Duodopa SC se podává přímo do podkoží a rychle se vstřebává a přeměňuje na levodopu a karbidopu. Ve studii fáze 1 u zdravých dobrovolníků byly levodopa a karbidopa detekovatelné v plazmě do 30 minut při prvním bodu farmakokinetického odběru. U většiny subjektů bylo dosaženo ustáleného stavu do 2 hodin, když byl přípravek Duodopa SC podáván jako nasycovací dávka s následnou kontinuální infuzí.

Za účelem stanovení absorpce přípravku Duodopa SC v různých místech při podkožním podání byl zdravým dobrovolníkům podán přípravek Duodopa SC do břicha, paže a stehna s využitím třicestného zkříženého uspořádání. Farmakokinetická analýza z této studie ukázala, že expozice levodopě a karbidopě při podání na těchto třech místech je téměř identická, což naznačuje, že absorpce přípravku Duodopa SC je v různých podkožních místech podobná.

Duodopa SC obchází střeva, takže potrava nemění absorpci levodopy/karbidopy ani expozici těmto léčivům.

Distribuce

Distribuční objem levodopy je středně malý. Poměr rozdělení levodopy mezi erythrocyty a plazmou je přibližně 1. Levodopa má zanedbatelnou vazbu na plazmatické bílkoviny (< 10 %). Levodopa je transportována do mozku přenašečovým mechanismem pro velké neutrální aminokyseliny.

Přibližně 36 % karbidopy se váže na plazmatické bílkoviny. Karbidopa neprochází hematoencefalickou bariérou.

Foslevodopa i foskarbidopa mají nízkou vazbu na plazmatické bílkoviny (24–26 %).

Biotransformace a eliminace

Proléčiva foslevodopa a foskarbidopa jsou rychle přeměněny alkalickými fosfatázami na levodopu a karbidopu. Levodopa je metabolizována především dekarboxylázou aromatických aminokyselin (AAAD) a enzymy COMT. Jiné cesty metabolismu jsou transaminací a oxidací. Dekarboxylace levodopy na dopamin prostřednictvím AAAD je hlavní enzymatická cesta, pokud není současně s ní užíván i inhibitor tohoto enzymu. Při O-metylací levodopy účinkem COMT vzniká 3-O-metyldopa. Pokud je podána společně s karbidopou, je eliminační poločas levodopy přibližně 1,5 hodiny.

Karbidopa je metabolizována na dva hlavní metabolity (α -metyl-3-metoxy-4-hydroxyfenylpropionová kyselina a α -metyl-3,4-dihydroxyfenylpropionová kyselina). Tyto 2 metabolity jsou primárně vylučovány močí v nezměněné formě nebo jako glukuronidované konjugáty. 30 % celkové exkrece do moči tvoří samotná karbidopa v nezměněné formě. Eliminační poločas karbidopy je přibližně 2 hodiny.

Zvláštní skupiny pacientů

Přípravek Duodopa SC je určen k použití u pacientů s Parkinsonovou nemocí, kteří již užívají stabilní dávku perorální levodopy. Dávka přípravku Duodopa SC je optimalizována, jakmile pacient zahájí léčbu.

Starší pacienti

Vliv věku na farmakokinetiku levodopy po infuzi přípravku Duodopa SC nebyl specificky hodnocen. Studie s levodopou naznačují mírné snížení clearance levodopy s rostoucím věkem.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Farmakokinetika přípravku Duodopa SC u osob s poruchou funkce ledvin a/nebo jater nebyla stanovena.

Předpokládaná denní zátěž fosforem z nejvyšší navrhované klinické dávky foslevodopy/foskarbidopy (6 000/300 mg/den foslevodopy/foskarbidopy) je přibližně 700 mg, což je podstatně méně než horní hranice dietního referenčního příjmu Národní akademie věd Spojených států amerických, která činí 3 000 mg/den; nejsou však k dispozici žádné farmakokinetické ani bezpečnostní údaje o přípravku Duodopa SC u pacientů s terminálním stádiem onemocnění ledvin vyžadujících dialýzu. Proto je třeba dbát zvýšené opatrnosti u pacientů s terminálním stádiem onemocnění ledvin na dialýze, kteří potřebují léčbu přípravkem Duodopa SC, z důvodu snížené schopnosti ledvin eliminovat fosfáty.

Tělesná hmotnost

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku levodopy po infuzi přípravku Duodopa SC nebyl specificky hodnocen. Předchozí studie levodopy ukázaly, že hmotnost zvyšuje distribuční objem a může snížit expozici levodopě.

Pohlaví nebo rasa

Po podání přípravku Duodopa SC byly expozice karbidopě a levodopě u subjektů japonského původu i u subjektů čínské národnosti Han srovnatelné s expozicemi u subjektů kavkazské (europoidní) rasy.

Vliv pohlaví na farmakokinetiku po infuzi přípravku Duodopa SC nebyl specificky hodnocen. Byl hodnocen vliv pohlaví na farmakokinetiku levodopy a studie naznačily, že neexistuje žádný klinicky významný rozdíl v expozici levodopě v závislosti na pohlaví. Po podání přípravku Duodopa SC byla expozice levodopě vyšší u žen po zohlednění tělesné hmotnosti přibližně o 18 % na základě AUC.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích reprodukční toxicity způsobila jak levodopa, tak kombinace levodopy s karbidopou viscerální a skeletální malformace u králíků.

Hydrazin je degradačním produktem foskarbidopy. Ve studiích na zvířatech vykazoval hydrazin zjevnou systémovou toxicitu, zvláště při expozici inhalací. Tyto studie ukázaly, že hydrazin je hepatotoxický, vykazuje toxicitu na CNS (ačkoli to není popsáno po perorální léčbě) a je genotoxický a kancerogenní (viz též bod 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok hydroxidu sodného (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené: 20 měsíců

Po otevření: Použijte okamžitě. Přípravek musí být použit do 24 hodin po přenesení z injekční lahvičky do stříkačky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byly chráněny před rozbitím.

Může být uchovávána při pokojové teplotě do maximálně 30 °C po jedno období v délce až 28 dní. Jakmile je injekční lahvička uchovávána při pokojové teplotě, nevracejte ji do chladničky. Na místě určeném na krabici zaznamenejte datum prvního vyjmutí přípravku Duodopa SC z chladničky.

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

Před infuzí má být přípravek při pokojové teplotě. Pokud byla injekční lahvička před použitím uchovávána v chladničce, je třeba ji z chladničky vyjmout a nechat ji 30 minut při pokojové teplotě mimo dosah přímého slunečního světla. Pokud je roztok uchováván v chladničce, nesmí se ohřívát (v injekční lahvičce nebo stříkačce) žádným jiným způsobem než zahřátím při pokojové teplotě. Nesmí být například ohříván v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Celkové množství 10 ml v lahvičce z bezbarvého skla třídy I opatřené šedou pryžovou zátkou, hliníkovým těsnícím uzávěrem a tyrkysovým plastovým odtrhovacím víčkem. Krabička obsahuje 7 injekčních lahviček.

Sterilní infuzní součásti na jedno použití (stříkačka, infuzní set a adaptér injekční lahvičky) vhodné k použití se dodávají samostatně.

Pumpa Vyafuser se dodává samostatně.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Injekční lahvičky jsou určeny pouze k jednorázovému použití. Celý obsah injekční lahvičky musí být přenesen do stříkačky k podání. Roztok neřed'te ani nenaplňujte stříkačku žádným jiným roztokem. Po přenesení přípravku do stříkačky injekční lahvičku zlikvidujte.

Otevřená injekční lahvička se nesmí znovu použít.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pokud injekční lahvičku nepoužijete během 28 dnů uchování při pokojové teplotě, zlikvidujte ji.

Stříkačku a nepoužitý přípravek ve stříkačce zlikvidujte poté, co byl přípravek 24 hodin ve stříkačce. Nepoužívejte přípravek ze stejné injekční lahvičky nebo stejné stříkačky déle než 24 hodin.

Přehled návodu k použití je uveden v příbalové informaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie s.r.o.
Metronom Business Center
Bucharova 2817/13
158 00 Praha 5 – Stodůlky
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

27/341/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 11. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 11. 2023