

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml gel intestinal

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml gel intestinal conține levodopa 20 mg și carbidopa monohidrat 5 mg.  
100 ml gel intestinal conțin levodopa 2000 mg și carbidopa monohidrat 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel intestinal.

Gel aproape alb spre slab gălbui.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul bolii Parkinson avansate, care răspunde la levodopa, cu fluctuații motorii severe și hiperkinezie sau diskinezie, atunci când terapia cu asocieri de medicamente disponibile pentru boala Parkinson nu a dat rezultate satisfăcătoare.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Duodopa este un gel cu administrare intestinală continuă. Pentru administrarea pe termen îndelungat, gelul trebuie administrat cu ajutorul unei pompe portabile, direct în duoden sau în porțiunea superioară a jejunului, printr-un tub permanent montat prin gastrostomie endoscopică percutană, cu un tub extern transabdominal și un tub intestinal intern. Alternativ, se poate lua în considerare o gastro-jejunostomie efectuată sub control radiologic, în cazul în care gastrostomia endoscopică percutană nu este recomandată dintr-un anumit motiv. Stabilirea dispozitivului transabdominal și ajustarea dozei trebuie efectuate în cooperare cu o clinică neurologică.

Pentru a stabili dacă pacientul răspunde favorabil la această metodă de tratament înainte de introducerea unui tub jejunal (PEG-J) permanent montat prin gastrostomie endoscopică percutană, se utilizează un tub nazoduodenal/nazojejunal temporar. În cazul în care medicul consideră că acest test nu este necesar, se poate renunța la etapa de testare nazojejunală și tratamentul poate fi început direct cu amplasarea PEG-J. Doza trebuie ajustată individual pentru obținerea unui răspuns clinic optim, ceea ce înseamnă maximizarea timpului funcțional ON în timpul zilei prin minimalizarea numărului și duratei episoadelor OFF (bradikinezie) și minimalizarea timpului ON cu diskinezie invalidantă. A se vedea recomandările de la *Doze*.

Se recomandă ca Duodopa să fie administrat inițial ca monoterapie. Dacă este necesar, se poate administra concomitent și altă medicație pentru boala Parkinson. Pentru administrarea de Duodopa se

va utiliza doar pompa CADD-legacy 1400 (Marcat CE). *Un manual cu instrucțiunile de utilizare pentru pompa portabilă este furnizat împreună cu pompa.*

Tratamentul cu Duodopa utilizând un tub permanent poate fi întrerupt în orice moment prin retragerea tubului, permițând răni să se vindece. În acest caz tratamentul trebuie continuat cu medicamente administrate oral care conțin levodopa/carbidopa.

#### *Doze*

Doza totală zilnică de Duodopa include trei doze ajustate individual: doza bolus de dimineață, doza continuă de întreținere și doze bolus suplimentare, administrate de-a lungul a aproximativ 16 ore. Tratamentul este administrat, de obicei, în timpul perioadei de veghe a pacientului. Duodopa poate fi administrat până la 24 ore dacă există o recomandare medicală justificată.

Casetele cu medicament sunt pentru o singură utilizare și nu trebuie utilizate mai mult de 24 ore, chiar dacă o parte din medicament rămâne neutilizată. A nu se reutiliza o casetă deschisă.

Spre sfârșitul perioadei de păstrare, gelul poate deveni ușor gălbui. Acest lucru nu influențează concentrația medicamentului sau tratamentul.

Doza de dimineață: doza bolus de dimineață este administrată cu ajutorul pompei pentru a atinge rapid nivelul terapeutic (în 10-30 de minute). Doza se calculează pe baza dozei de levodopa administrată pacientului în dimineața precedentă, la care se adaugă volumul de umplere a tubului. În general, doza totală de dimineață este de 5-10 ml, corespunzător la 100-200 mg levodopa. Se recomandă ca doza totală de dimineață să nu depășească 15 ml (300 mg levodopa).

Doza continuă de întreținere: doza de întreținere este ajustabilă în etape de 2 mg/oră (0,1 ml/oră). Doza trebuie calculată în funcție de doza totală de levodopa administrată în ziua precedentă. Atunci când terapia asociată este întreruptă, doza de Duodopa trebuie ajustată. Ajustarea dozei continue de întreținere se face individual. Doza trebuie menținută într-un interval de 1-10 ml/oră (20-200 mg levodopa/oră) și uzual este de 2-6 ml/oră (40-120 mg levodopa/oră). Doza maximă zilnică recomandată este 200 ml (vezi pct. 4.4). În cazuri excepționale poate fi necesară o doză mai mare.

#### Exemplu:

Doza zilnică de Duodopa: 1640 mg pe zi

Doza bolus de dimineață: 140 mg = 7 ml (excluzând volumul de umplere a tubului intestinal)

Doza continuă de întreținere: 1500 mg pe zi

1500 mg pe zi: 20 mg/ml = 75 ml Duodopa pe zi.

Doza calculată pentru 16 ore: 75 ml/16 ore = 4,7 ml/oră.

Dozele bolus suplimentare: se vor administra în cazul în care este necesar, dacă pacientul devine hipokinetik pe parcursul zilei. Doza suplimentară trebuie ajustată individual, în mod normal fiind de 0,5-2 ml. În cazuri rare, poate fi necesară o doză mai mare. Dacă necesarul de doze suplimentare depășește 5 pe zi, doza de întreținere trebuie crescută.

După stabilirea dozei inițiale, pe parcursul următoarelor săptămâni se vor face ajustări fine ale dozei bolus de dimineață, ale dozei de întreținere și ale dozelor suplimentare.

*Monitorizarea tratamentului:* o deteriorare bruscă a răspunsului la tratament cu fluctuații motorii recurente, trebuie să ridice suspiciunea ca partea distală a tubului să se fi deplasat din duoden/jejun în stomac. Localizarea tubului se va face cu raze X, iar re poziționarea capătului tubului în duoden/jejun se face sub control radiologic.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Copii și adolescenți:*

Nu există date relevante pentru utilizarea Duodopa la copii și adolescenți pentru indicația tratamentul bolii Parkinson, în stadiu avansat, care răspunde la levodopa, cu fluctuații motorii severe și hiperkinezie/diskinezie.

#### *Vârstnici:*

Experiența utilizării combinației levodopa/carbidopa la pacienții vârstnici este considerabilă. Dozele pentru toți pacienții, inclusiv pentru vârstnici, sunt ajustate individual.

#### *Insuficiență hepatică/renală:*

Nu există studii cu privire la farmacocinetica carbidopa și levodopa la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală. Doza de Duodopa este individualizată prin ajustare pentru un efect optim (care corespunde la expunerile plasmatice optime individuale de levodopa și carbidopa); prin urmare, efectele potențiale ale insuficienței hepatice sau renale asupra expunerii la levodopa și carbidopa sunt luate în calcul indirect pentru stabilirea ajustării dozei. Ajustarea dozelor trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală și hepatică severă (vezi pct. 4.4).

#### Întreruperea tratamentului

Pacienții trebuie atent monitorizați în cazul în care este necesară reducerea bruscă a dozei sau dacă devine necesară întreruperea tratamentului cu Duodopa, în special la pacienții tratați cu antipsihotice, a se vedea pct. 4.4.

În cazurile de demență *suspectată sau diagnosticată*, cu prag de confuzie scăzut, pompa pacientului trebuie manipulată doar de către personalul medical specializat sau de o persoană care îngrijește pacientul, capabilă să utilizeze pompa.

Pentru utilizare, caseta se atașează la pompa portabilă și sistemul se conectează la tubul nazoduodenal sau la tubul duodenal/jejunal pentru administrare, conform instrucțiunilor furnizate.

### **4.3 Contraindicații**

Duodopa este contraindicat la pacienții care au:

- hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- glaucom cu unghi închis;
- insuficiență cardiacă severă;
- aritmie cardiacă severă;
- accident vascular cerebral acut;
- este contraindicată utilizarea inhibitorilor MAO neselectivi și inhibitorilor MAO de tip A selectivi concomitent cu Duodopa. Tratamentul cu acești inhibitori trebuie întrerupt cu cel puțin două săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Duodopa. Duodopa poate fi administrat concomitent cu inhibitori MAO cu selectivitate pentru MAO de tip B, în dozele stabilite de către deținătorul autorizație de punere pe piață (de exemplu clorhidrat de selegilină) (vezi pct. 4.5).
- afecțiuni în care medicamentele adrenergice sunt contraindicate, de exemplu feocromocitom, hipertiroidism și sindrom Cushing.

Deoarece levodopa poate activa melanomul malign, Duodopa nu trebuie utilizat la pacienții cu leziuni tegumentare suspecte, nediate diagnosticate sau cu antecedente de melanom.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Unele din atenționările și precauțiile de mai jos sunt generale pentru levodopa, prin urmare sunt valabile și pentru Duodopa:

- Duodopa nu este indicat pentru tratamentul reacțiilor extrapiramidale induse de către medicamente;
- La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sau pulmonare severe, astm bronșic, tulburări renale, hepatice sau endocrine, la cei cu antecedente de ulcer peptic sau convulsii, Duodopa trebuie administrat cu precauție;
- La pacienții cu antecedente de infarct miocardic, care au aritmii atriale nodale sau ventriculare reziduale, funcția cardiacă trebuie monitorizată cu deosebită atenție în perioada de ajustare a dozei inițiale;

- Toți pacienții aflați în tratament cu Duodopa trebuie atent monitorizați în ceea ce privește apariția tulburărilor psihice, a depresiei cu tendințe de suicid și a altor tulburări psihice grave. Pacienții cu psihoze în antecedente sau în prezent trebuie atent monitorizați;
- Administrarea concomitentă a antipsihoticelor blocante ale receptorilor dopaminergici, în special a antagoniștilor de receptori D<sub>2</sub>, trebuie făcută cu precauție, pacientul fiind atent monitorizat în ceea ce privește scăderea efectului antiparkinsonian sau agravarea simptomelor parkinsoniene, vezi pct. 4.5;
- Pacienții cu glaucom cu unghi deschis cronic pot fi tratați cu precauție cu Duodopa, cu condiția ca presiunea intraoculară să fie bine controlată și pacienții atent monitorizați în ceea ce privește modificările presiunii intraoculare;
- Duodopa poate induce hipotensiune arterială ortostatică. Prin urmare, Duodopa trebuie utilizat cu precauție la pacienții cărora li se administrează concomitent și alte medicamente care pot determina hipotensiune arterială ortostatică, vezi pct. 4.5;
- Levodopa a fost asociată cu somnolență și episoade de instalare bruscă a somnului la pacienții cu boală Parkinson, astfel încât este necesară o atenție sporită în cazul conducerii de autovehicule sau a folosirii de utilaje (vezi pct. 4.7);
- În cazul în care medicația anti-parkinsoniană a fost întreruptă brusc a fost raportată apariția unui sindrom complex, similar sindromului neuroleptic malign (SNM), ce include următoarele simptome: rigiditate musculară, febră, tulburări neuro-psihice (de exemplu agitație, confuzie, comă) și creștere a concentrațiilor plasmatiche ale creatin fosfokinazei. Rar a fost observată rabdomioliza secundară sindromului neuroleptic malign sau diskinezie severă la pacienții cu boală Parkinson. De aceea, pacienții trebuie atent monitorizați atunci când dozele de levodopa/carbidopa sunt reduse brusc sau este întreruptă administrarea, în special dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente antipsihotice; nu s-a raportat nici SNM și nici rabdomioliză asociate tratamentului cu Duodopa.
- Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru dezvoltarea tulburărilor legate de controlul impulsurilor. Pacienții și persoanele care au grijă de pacienți trebuie avertizați că simptomele comportamentale ale tulburărilor legate de controlul impulsurilor, inclusiv dependența patologică de jocurile de noroc, libidoul crescut și hipersexualitatea, dependența compulsivă de a cheltui sau de a cumpăra, apetit alimentar excesiv sau apetit alimentar compulsiv temporare și permanente pot să apară la pacienții tratați cu agonști dopaminergici și/sau alte tratamente dopaminergice conținând levodopa, inclusiv Duodopa. Dacă apar astfel de simptome, se recomandă reevaluarea tratamentului.
- Studiile epidemiologice au arătat că pacienții cu boală Parkinson au un risc mai mare de apariție a melanomului față de populația generală. Nu se cunoaște dacă riscul crescut observat este determinat de boala Parkinson sau de alți factori, cum sunt medicamentele utilizate pentru tratamentul bolii Parkinson. De aceea, atunci când se utilizează Duodopa pentru orice indicație, pacienții și furnizorii de servicii medicale sunt sfătuiți să monitorizeze în mod regulat pacienții din punctul de vedere a apariției melanomului. Ideal, ar trebui efectuate examene cutanate periodice de către persoane calificate corespunzător ( de exemplu dermatologi).
- Dacă este necesară efectuarea unei anestezii generale, tratamentul cu Duodopa poate fi continuat atât timp cât pacientului i se permite administrarea pe cale orală de lichide și medicamente. Dacă tratamentul cu Duodopa trebuie întrerupt temporar, reluarea tratamentului se va face cu aceeași doză ca cea utilizată anterior, imediat ce este posibilă administrarea orală de lichide;
- Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de Duodopa, prin scăderea acesteia, pentru a evita diskinezia indusă de levodopa;
- Evaluarea periodică a funcțiilor hepatice, hematopoietice, cardiovasculare și renale este recomandată în cazul tratamentului de lungă durată cu Duodopa;
- Duodopa conține hidrazină, un produs de degradare al carbidopa, care poate fi genotoxic și posibil carcinogen. Doza medie zilnică recomandată este de 100 ml, conținând 2 g levodopa și 0,5 g carbidopa. Doza maximă zilnică recomandată este de 200 ml. Aceasta include hidrazina până la o expunere medie de 4 mg pe zi, cu un maxim de 8 mg pe zi. Semnificația clinică a acestei expuneri la hidrazină nu este cunoscută.
- Intervențiile chirurgicale anterioare, la nivelul etajului abdominal superior pot determina dificultăți în efectuarea gastrostomiei sau jejunostomiei;

- Complicațiile raportate în studii clinice și după punerea pe piață includ abces, bezoar, ileus, leziune/ulcer la locul de implant, hemoragii intestinale, ischemie intestinală, obstrucție intestinală, perforație intestinală, invaginație, pancreatită, peritonită, pneumonie (inclusiv pneumonie de aspirație), pneumoperitoneu, infecții ale plăgii post-operatorii și septicemie. Bezoarurile sunt concrețiuni de produse greu de digerat (cum sunt fibrele vegetale sau fibrele din fructe nedigerabile) reținute în tractul intestinal. Cele mai multe bezoaruri se întâlnesc în stomac, dar bezoarurile pot fi întâlnite și în altă parte a tractului intestinal. Un bezoar format în jurul vârful tubului jejunal poate funcționa ca un punct de plecare pentru obstrucție intestinală sau formarea invaginației. Durerea abdominală poate fi un simptom al complicațiilor enumerate mai sus. Unele evenimente pot duce la efecte grave, cum sunt necesitatea unei intervenții chirurgicale și/sau deces. Pacienții trebuie sfătuiți să anunțe medicul dacă apare oricare dintre simptomele asociate cu evenimentele menționate mai sus.
- Capacitatea scăzută de manevrare a sistemului (pomă, dispozitivele de conectare ale tubului) poate duce la apariția de complicații. În astfel de cazuri, pacienții trebuie asistați de o persoană (de exemplu: asistentă medicală, asistentă care acordă îngrijire la domiciliu, rudă apropiată);
- O înrăutățire bruscă sau treptată a bradikineziei poate indica o obstrucție a dispozitivului din orice cauză și trebuie verificat.
- Sindromul de dereglare dopaminergică (SDD), observat la unii pacienți tratați cu levodopa/carbidopa, este o tulburare caracterizată de dependență care duce la utilizarea excesivă a produsului. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie avertizate cu privire la riscul potențial de dezvoltare a SDD (vezi de asemenea pct. 4.8).
- Polineuropatia a fost raportată la pacienții tratați cu levodopa/carbidopa gel intestinal. Înainte de începerea terapiei, se evaluează pacienții pentru antecedente sau semne de polineuropatie și factori de risc cunoscuți, și ulterior în mod periodic.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii de interacțiune cu Duodopa. Următoarele interacțiuni sunt cele cunoscute pentru combinația levodopa/carbidopa.

Se recomandă prudență în cazul asocierii Duodopa cu următoarele medicamente:

##### Antihipertensive

În cazul administrării concomitente a levodopei cu un inhibitor al decarboxilazei, la pacienții aflați deja în tratament cu antihipertensive, a fost raportată apariția hipotensiunii arteriale posturale simptomatice. Poate fi necesară ajustarea dozelor de antihipertensiv.

##### Antidepresive

Rar au fost raportate reacții adverse, inclusiv hipertensiune arterială și diskinezie, în cazul asocierii antidepresivelor triciclice cu medicamente care conțin combinația carbidopa/levodopa.

##### Anticolinergice

Anticolinergicele pot acționa sinergic cu levodopa pentru scăderea tremorului. Totuși, administrarea asociată a acestor medicamente poate exacerba mișcările involuntare anormale. De asemenea, anticolinergicele pot scădea efectele levodopei prin întârzierea absorbției acesteia. Poate fi necesară o ajustare a dozei de Duodopa.

##### Inhibitori de COMT (tolcaponă, entacaponă)

Administrarea concomitentă cu inhibitori de COMT (catecol-O-metil transferază) poate crește biodisponibilitatea levodopei. Poate fi necesară ajustarea dozei de Duodopa.

##### Alte medicamente

Antagoniștii receptorilor de dopamină (unele antipsihotice, de exemplu fenotiazinele, butirofenonele, risperidona și antiemeticele, de exemplu, metoclopramid), benzodiazepinele, izoniazida, fenitoina și papaverina pot reduce efectul terapeutic al levodopei. Pacienții cărora li se administrează aceste medicamente concomitent cu Duodopa trebuie atent monitorizați în ceea ce privește scăderea răspunsului terapeutic.

Duodopa poate fi administrat concomitent cu doza recomandată de inhibitor MAO, care este selectiv pentru MAO de tip B (de exemplu, clorhidrat de selegilină). Reducerea dozei de levodopa poate fi necesară atunci când se adaugă un inhibitor MAO selectiv de tip B.

Utilizarea concomitentă de selegilină și levodopa-carbidopa a fost asociată cu hipotensiune arterială ortostatică severă.

Amantadina are efect sinergic cu levodopa și poate crește frecvența reacțiilor adverse la levodopa. Poate fi necesară o ajustare a dozei de Duodopa.

Simptomimeticile pot crește evenimentele adverse cardiovasculare induse de administrarea levodopei.

Levodopa poate forma chelați cu fierul la nivelul tractului gastrointestinal, ducând la scăderea absorbției levodopei.

Deoarece absorbția levodopei se realizează prin mecanism competitiv cu anumiți aminoacizi, la pacienții care urmează o dietă bogată în proteine absorbția levodopei poate fi modificată.

Nu a fost studiat efectul administrării concomitente a antiacidelor cu Duodopa asupra biodisponibilității levodopei.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea levodopa/carbidopa la femeile gravide sau aceste date sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3). Duodopa nu se recomandă în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează contraceptive, decât dacă beneficiul terapeutic pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

##### Alăptarea

Levodopa și posibil metaboliții levodopei sunt excretați în laptele matern. Există dovezi că lactația este suprimată în timpul tratamentului cu levodopa.

Nu se cunoaște în ce măsură carbidopa sau metaboliții ei se excretă în laptele matern. Studiile la animale au demonstrat excreția carbidopa în laptele matern.

Nu sunt date suficiente referitoare la efectul levodopa/carbidopa sau a metaboliților lor la nou născuți/sugari. În timpul tratamentului cu Duodopa alăptarea trebuie întreruptă.

##### Fertilitatea

În studiile preclinice cu carbidopa sau levodopa, administrate separat, nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității. Nu au fost efectuate studii privind fertilitatea la animale utilizând combinația de levodopa și carbidopa.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Duodopa poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Levodopa și carbidopa pot determina apariția amețelilor și a hipotensiunii arteriale ortostatice. Astfel, este necesară prudență în cazul activităților de conducere a vehiculelor și a folosirii utilajelor. Pacienții tratați cu Duodopa și care manifestă somnolență și/sau episoade de instalare bruscă a somnului, până la remiterea completă a acestor episoade și a somnolenței, trebuie sfătuiți să evite conducerea vehiculelor sau efectuarea unor activități (de exemplu, folosirea utilajelor) la care afectarea stării de vigilență i-ar putea supune pe ei sau pe alții la riscuri de vătămare gravă sau de deces, vezi și pct. 4.4.

## 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse în legătură cu medicamentul, întâlnite frecvent la utilizarea sistemului Duodopa, includ greața și dischinezia.

Reacțiile adverse legate de dispozitiv și procedură care apar frecvent la utilizarea sistemului Duodopa includ dureri abdominale, complicații induse de inserția dispozitivului, țesut de granulație excesiv, eritem la nivelul inciziei, infecție postoperatorie a plăgii, scurgeri după procedură, dureri determinate de procedură și reacții la nivelul locului procedurii.

Cele mai multe dintre aceste reacții adverse au fost raportate în studii clinice în perioada de început, ca urmare a procedurii de gastrostomie endoscopică percutană, și au avut loc în primele 28 de zile.

### Reacții adverse raportate la Duodopa

Siguranța Duodopa a fost comparată cu forma de administrare orală standard de levodopa/carbidopa (100 mg/25 mg), la un total de 71 de pacienți cu boală Parkinson avansată care au participat la un studiu activ controlat, randomizat, dublu-orb, double-dummy (cu mascare a formei farmaceutice), pe o perioadă de 12 săptămâni. Informații suplimentare privind siguranța au fost colectate într-o studiu deschis, la 354 de pacienți cu boala Parkinson avansată, cu o durată de 12 luni și în studii deschise extensive.

În toate studiile a fost efectuată o analiză pentru pacienții tratați cu Duodopa, indiferent de modelul studiului (dublu-orb sau deschis), pentru a permite o sinteză a reacțiilor adverse legate de medicament. O altă analiză a fost efectuată în toate studiile la pacienții la care s-a administrat Duodopa sau gel placebo printr-o gastrostomie endoscopică percutană cu tub jejunal (PEG-J) pentru a permite o sinteză a reacțiilor adverse legate de procedură și dispozitiv, indiferent de modelul de studiu (dublu-orb sau deschis).

Reacțiile adverse în legătură cu medicamentul, procedura și dispozitivul, bazate pe frecvențe de tratament emergente, indiferent de cauzalitatea atribuită, în plus față de reacțiile adverse identificate în perioada de folosire a Duodopa de după punerea pe piață, sunt prezentate în tabelul 1.

**Tabel 1. Date privind reacțiile adverse provenite din studii clinice și din experiența de după punerea pe piață.**

| <b>Clasificarea MedDRA pe aparate, organe și sisteme</b> | <b>Foarte frecvente<sup>a</sup> (≥ 1/10)</b> | <b>Frecvente<sup>a</sup> (≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b> | <b>Mai puțin frecvente<sup>b</sup> (≥ 1/1000 și &lt; 1/100)</b> | <b>Rare<sup>b</sup> (≥ 1/10,000 și &lt; 1/1000)</b> | <b>Frecvență necunoscută după punerea pe piață</b> |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Reacțiile adverse în legătură cu medicamentul</b>     |                                              |                                                     |                                                                 |                                                     |                                                    |
| Infecții și infestări                                    | Infecții ale tractului urinar                |                                                     |                                                                 |                                                     |                                                    |
| Tulburări hematologice și limfatice                      |                                              | Anemie                                              | Leucopenie, Trombocitopenie                                     |                                                     |                                                    |
| Tulburări ale sistemului imunitar                        |                                              |                                                     |                                                                 |                                                     | Reacție anafilactică                               |
| Tulburări metabolice și de nutriție                      | Scădere în greutate                          | Creștere în greutate, Creștere a concentrațiilor    |                                                                 |                                                     |                                                    |

| <b>Clasificarea MedDRA pe aparate, organe și sisteme</b> | <b>Foarte frecvente<sup>a</sup><br/>(≥ 1/10)</b> | <b>Frecvente<sup>a</sup><br/>(≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b>                                                                                                                                                                                  | <b>Mai puțin frecvente<sup>b</sup><br/>(≥ 1/1000 și &lt; 1/100)</b>                                                                | <b>Rare<sup>b</sup><br/>(≥ 1/10,000 și &lt; 1/1000)</b> | <b>Frecvență necunoscută după punerea pe piață</b> |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                          |                                                  | plasmatică ale aminoacizilor (creștere a concentrațiilor plasmatică ale acidului metilmalonic), Creștere a concentrațiilor plasmatică ale homocisteinei, Scădere a apetitului alimentar, Deficit de vitamina B6, Deficit de vitamina B12 |                                                                                                                                    |                                                         |                                                    |
| Tulburări psihice                                        | Anxietate, Depresie, Insomnie                    | Vise anormale, Agitație, Stare confuzională, Halucinații, Comportament impulsiv <sup>c</sup> , Tulburări psihotice, Episoade de somn cu instalare bruscă, Tulburări ale somnului                                                         | Sinucidere, Demență, Dezorientare, Stare euforică, Frică, Creștere a libidoului (vezi pct 4.4), Coșmaruri, Tentativă de sinucidere | Gândire anormală                                        | Sindrom de dereglare dopaminergică <sup>d</sup>    |
| Tulburări ale sistemului nervos                          | Dischinezie, Boală Parkinson                     | Amețeli, Distonie, Cefalee, Hipoestezie, Fenomen „on-off”, Parestezie, Polineuropatie, Somnolență, Sincopă, Tremor                                                                                                                       | Ataxie, Convulsii, Tulburări de mers                                                                                               |                                                         |                                                    |
| Tulburări oculare                                        |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                          | Glaucom cu unghi închis, Blefarospasm, Diplopie,                                                                                   |                                                         |                                                    |



| <b>Clasificarea MedDRA pe aparate, organe și sisteme</b> | <b>Foarte frecvente<sup>a</sup><br/>(≥ 1/10)</b> | <b>Frecvente<sup>a</sup><br/>(≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b>                                         | <b>Mai puțin frecvente<sup>b</sup><br/>(≥ 1/1000 și &lt; 1/100)</b> | <b>Rare<sup>b</sup><br/>(≥ 1/10,000 și &lt; 1/1000)</b>               | <b>Frecvență necunoscută după punerea pe piață</b> |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                          |                                                  |                                                                                                 | Neuropatie optică ischemică, Vedere încețoșată                      |                                                                       |                                                    |
| Tulburări cardiace                                       |                                                  | Frecvență cardiacă neregulată                                                                   | Palpitații                                                          |                                                                       |                                                    |
| Tulburări vasculare                                      | Hipotensiune arterială ortostatică               | Hipertensiune arterială, Hipotensiune arterială                                                 | Flebită                                                             |                                                                       |                                                    |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale         |                                                  | Dispnee, Durere orofaringiană                                                                   | Durere toracică, Disfonie                                           | Respirație anormală                                                   |                                                    |
| Tulburări gastro-intestinale                             | Greață, Constipație                              | Distensie abdominală, Diaree, Xerostomie, Disgeuzie, Dispepsie, Disfagie, Flatulență, Vărsături | Sialoree                                                            | Bruxism, Modificare de culoare a salivei, Glosodinie, Sughit          |                                                    |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           |                                                  | Dermatită de contact, Hiperhidroză, Edem periferic, Prurit, Erupție cutanată tranzitorie        | Alopecie, Eritem, Urticarie                                         | Modificare de culoare a transpirației, Melanom malign (vezi pct. 4.4) |                                                    |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv |                                                  | Spasme musculare, Durere la nivelul gâtului                                                     |                                                                     |                                                                       |                                                    |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                   |                                                  | Incontinență urinară, Retenție urinară                                                          | Cromaturie                                                          | Priapism                                                              |                                                    |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare |                                                  | Fatigabilitate, Durere, Astenie                                                                 | Stare generală de rău                                               |                                                                       |                                                    |
| Leziuni, intoxicații și                                  | Cădere                                           |                                                                                                 |                                                                     |                                                                       |                                                    |

| <b>Clasificarea MedDRA pe aparate, organe și sisteme</b>          | <b>Foarte frecvente<sup>a</sup> (≥ 1/10)</b>                                          | <b>Frecvente<sup>a</sup> (≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b>                                                         | <b>Mai puțin frecvente<sup>b</sup> (≥ 1/1000 și &lt; 1/100)</b>                                                                                                                                                                 | <b>Rare<sup>b</sup> (≥ 1/10,000 și &lt; 1/1000)</b> | <b>Frecvență necunoscută după punerea pe piață</b>                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| complicații ale procedurii                                        |                                                                                       |                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                     |                                                                                                                        |
| <b>Reacțiile adverse în legătură cu procedura și dispozitivul</b> |                                                                                       |                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                     |                                                                                                                        |
| Infecții și infestații                                            | Infecții ale plăgii postoperator                                                      | Celulită la nivelul inciziei, Infecție după procedură                                                       | Abces postoperator                                                                                                                                                                                                              |                                                     | septicemie                                                                                                             |
| Tulburări gastro-intestinale                                      | Dureri abdominale                                                                     | Disconfort abdominal, Durere la nivelul abdomenului superior, Peritonită, Pneumo-peritoneu                  | Bezoar (vezi pct. 4.4), Colită ischemică, Ischemie gastro-intestinală, Obstrucție gastro-intestinală, Invaginație, Pancreatită, Hemoragie a intestinului subțire, Ulcer al intestinului subțire, Perforație a intestinului gros |                                                     | Perforație gastrică, Perforație gastro-intestinală, Ischemie a intestinului subțire, Perforație a intestinului subțire |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale                  |                                                                                       | Pneumonie de aspirație                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                     |                                                                                                                        |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat                    | Țesut de granulație în exces                                                          |                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                     |                                                                                                                        |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare          | Complicații ale inserției dispozitivului <sup>c</sup>                                 | Dislocare a dispozitivului, Ocluzie a dispozitivului                                                        |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                     |                                                                                                                        |
| Leziuni, intoxicații și complicații ale procedurii                | Eritem la nivelul inciziei, Scurgeri după procedură, Durere determinată de procedură, | Complicații ale stomei gastro-intestinale, Durere la nivelul inciziei, Ileus post intervenție chirurgicală, |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                     |                                                                                                                        |

| <b>Clasificarea MedDRA pe aparate, organe și sisteme</b> | <b>Foarte frecvente<sup>a</sup><br/>(≥ 1/10)</b> | <b>Frecvente<sup>a</sup><br/>(≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b>                               | <b>Mai puțin frecvente<sup>b</sup><br/>(≥ 1/1000 și &lt; 1/100)</b> | <b>Rare<sup>b</sup><br/>(≥ 1/10,000 și &lt; 1/1000)</b> | <b>Frecvență necunoscută după punerea pe piață</b> |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                          | Reacție la nivelul locului procedurii            | Complicații post procedură,<br>Disconfort post procedură,<br>Hemoragie post procedură |                                                                     |                                                         |                                                    |

<sup>a</sup> Reacții adverse observate în studii clinice. Frecvențele atribuite reflectă frecvențele evenimentelor adverse și sunt atribuite de către investigator indiferent de cauzalitate.

<sup>b</sup> Reacții adverse observate cu Duodopa pentru care estimarea frecvențelor nu a fost disponibilă. Frecvențele atribuite sunt bazate pe date istorice pentru levodopa/carbidopa, formă orală.

<sup>c</sup> Tulburări legate de controlul impulsurilor: la pacienții tratați cu agonști dopaminergici și/sau alte tratamente dopaminergice care conțin levodopa, inclusiv Duodopa, pot să apară dependența patologică de jocurile de noroc, libidou crescut și hipersexualitate, dependența compulsivă de a cheltui sau de a cumpăra, apetit alimentar excesiv sau apetit alimentar compulsiv (vezi pct. 4.4 "Atenționări și precauții speciale pentru utilizare").

<sup>d</sup> Sindromul de dereglare dopaminergică (SDD), observat la unii pacienți tratați cu levodopa/carbidopa, este o tulburare caracterizată de dependență. Pacienții afectați au o formă de dependență compulsivă de a utiliza medicamente dopaminergice peste dozele adecvate pentru controlul simptomelor motorii, ceea ce poate duce, în unele cazuri, la dischinezie severă (vezi și pct. 4.4).

<sup>e</sup> Complicații ale inserției dispozitivului au fost raportate ca reacții adverse frecvente pentru ambele tuburi, nazojejunal și PEG-J. Această reacție adversă a fost raportată concomitent cu 1 sau mai multe dintre următoarele reacții adverse pentru tubul nazojejunal: durere orofaringiană, distensie abdominală, dureri abdominale, disconfort abdominal, durere, iritație în gât, leziuni gastro-intestinale, hemoragii esofagiene, anxietate, disfagie, și vărsături. Pentru PEG-J, această reacție adversă a fost raportată concomitent cu 1 sau mai multe dintre următoarele reacții adverse: dureri abdominale, disconfort abdominal, distensie abdominală, flatulență, sau pneumoperitoneu. Alte reacții adverse non grave care au fost raportate concomitent cu complicații ale inserției dispozitivului includ: disconfort abdominal, dureri la nivelul abdomenului superior, ulcer duodenal, hemoragie cauzată de ulcerul duodenal, duodenită erozivă, gastrită erozivă, hemoragie gastro-intestinală, peritonită, pneumoperitoneu, ulcer al intestinului subțire.

Dislocarea tubului intestinal înapoi în stomac sau o obstrucție a dispozitivului duce la reapariția fluctuațiilor motorii.

Următoarele reacții adverse (prezentate conform termenilor MedDRA) au fost observate cu levodopa/carbidopa sub forma farmaceutică cu administrare orală și pot să apară și la Duodopa:

**Tabel 2. Reacții adverse observate la levodopa/carbidopa sub forma farmaceutică cu administrare orală**

| <b>Clasificarea MedDRA pe aparate, organe și sisteme</b> | <b>Rare<br/>(≥1/10000 și &lt;1/1,000)</b>                | <b>Foarte rare<br/>(&lt;1/10000)</b> |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Tulburări hematologice și limfatice                      | Anemie hemolitică                                        | Agranulocitoză                       |
| Tulburări ale sistemului nervos                          | Trismus<br>Sindrom neuroleptic malign<br>(vezi pct. 4.4) |                                      |
| Tulburări oculare                                        | Sindrom Horner<br>Midriază<br>Crize oculogire            |                                      |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | Angioedem<br>Purpură Henoch-Schönlein                    |                                      |

*Valori de laborator:* următoarele valori anormale ale investigațiilor de laborator au fost raportate în timpul tratamentului cu levodopa/carbidopa și, prin urmare, trebuie luate în calcul la pacienții tratați cu Duodopa: creștere a uremiei, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline, creștere a valorilor serice ale transaminazelor (AST, ALT), creștere a concentrației plasmatice a LDH, creștere a

bilirubinemiei, creștere a glicemiei, creștere a creatininemiei, creștere a concentrației plasmatice a acidului uric și test Coombs pozitiv, scădere a valorilor hemoglobinei și hematocritului. A fost raportată prezența leucocitelor, bacteriilor și sângelui în urină. Levodopa/carbidopa și, de asemenea, Duodopa poate determina un rezultat fals pozitiv, în cazul determinării cetonei urinare cu benzile de testare; această reacție nu este modificată prin fierberea probei de urină. Utilizarea metodelor glucoxidazei poate duce la un rezultat fals negativ pentru glucozurie.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Cele mai evidente simptome clinice ale supradozajului cu levodopa/carbidopa sunt distonia și diskinezia. Blefarospasmul poate fi un semn inițial de supradozaj.

Tratamentul supradozajului acut cu Duodopa este în general același cu cel utilizat în cazul supradozajului acut cu levodopa: totuși, piridoxina nu antagonizează acțiunea Duodopa. Se recomandă monitorizarea electrocardiografică și observarea atentă a pacientului pentru a preveni dezvoltarea aritmiei cardiace; dacă este necesar se va administra tratament antiaritmie adecvat. Se va lua în considerare și posibilitatea ca pacientul să fi utilizat concomitent cu Duodopa și alte medicamente. Până în prezent, nu au fost raportate cazuri în care a fost utilizată dializa în abordarea terapeutică a supradozajului cu Duodopa, astfel încât rolul acesteia în tratamentul supradozajului nu este cunoscut.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiparkinsoniene, agenți dopaminergici, dopamină și derivați de dopamină, combinații (levodopa și carbidopa), cod ATC: N04BA02.

#### Mecanism de acțiune:

Duodopa conține o combinație de levodopa și carbidopa (în raport de 4:1), sub formă de gel pentru administrare intestinală continuă, utilizată în fazele avansate de boală Parkinson, cu fluctuații motorii severe și hiperkinezie/diskinezie. Levodopa este un precursor metabolic al dopaminei care înlătură simptomele bolii Parkinson după decarboxilarea la dopamină la nivelul creierului. Carbidopa, care nu traversează bariera hemato-encefalică, inhibă decarboxilarea extracerebrală a levodopei, ceea ce înseamnă că o cantitate mai mare de levodopa devine disponibilă pentru a fi transportată la nivelul creierului și transformată în dopamină. În absența administrării simultane de carbidopa, ar fi necesare cantități mult prea mari de levodopa pentru a obține efectul dorit.

Administrarea intestinală a dozelor individualizate de Duodopa menține concentrațiile plasmatice ale levodopa la un nivel constant, în limitele ferestrei terapeutice individuale.

#### Efecte farmacodinamice:

Terapia intestinală cu Duodopa reduce fluctuațiile motorii și scade timpul "Off" pentru pacienții cu boală Parkinson avansată, cărora li s-a administrat tratament oral cu levodopa/ inhibitor de decarboxilază, timp de mai mulți ani. Fluctuațiile motorii și hiperkinezia/diskinezia sunt reduse datorită concentrațiilor plasmatice mai puțin variabile decât în cazul administrării orale de carbidopa/levodopa, ceea ce permite tratamentul într-o fereastră terapeutică mai îngustă. Efectele

terapeutice asupra fluctuațiilor motorii și a hiperkineziei/diskineziei sunt obținute, în general, în prima zi de tratament.

#### Eficacitate și siguranță clinică:

Eficacitatea Duodopa a fost confirmată în două studii cu protocol identic, multicentrice, de Fază 3, cu durată de 12 săptămâni, randomizate, dublu-orb, double-dummy (mascare a formei farmaceutice), controlate activ, cu grupuri paralele, cu scopul de a evalua eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea Duodopa comparativ cu forma farmaceutică comprimate care conțin levodopa/carbidopa 100 mg/25 mg.

Studiile au fost efectuate la pacienți cu boală Parkinson avansată, care au răspuns la terapia cu levodopa și care aveau fluctuații motorii persistente în ciuda tratamentului optimizat cu levodopa/carbidopa forma farmaceutică cu administrare orală și alte medicamente antiparkinsoniene disponibile; în studii au fost incluși 71 pacienți. Rezultatele celor două studii au fost combinate și s-a elaborat o singură analiză de studiu.

Criteriul principal de evaluare privind eficacitatea, modificarea timpului "Off" normalizat (valoarea inițială față de valoarea la evaluarea finală) bazată pe datele Jurnalului Bolii Parkinson utilizând ultima informație raportată, a demonstrat o diferență medie semnificativă statistic utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS) în favoarea grupului de tratament Duodopa (Tabelul 3).

Rezultatele cu privire la criteriul principal de evaluare au fost susținute de analiza unui Model Mixt de Măsurători Repetate (MMMR), care a examinat modificarea față de valoarea inițială la fiecare vizită de după inițierea studiului. Această analiză a timpului "Off" a demonstrat în Săptămâna 4 o îmbunătățire semnificativă statistic mai mare în grupul de tratament cu Duodopa față de grupul de tratament cu Levodopa/Carbidopa forma farmaceutică cu administrare orală, iar ameliorarea s-a dovedit a fi semnificativă statistic în Săptămâna 8, 10 și 12.

Pe baza datelor din Jurnalul Bolii Parkinson, această modificare a timpului "off" a fost asociată cu o diferență medie semnificativă statistic utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS) față de valoarea inițială în media zilnică a timpului "On" normalizat, fără dischinezie deranjantă, între grupul de tratament Duodopa și grupul de control activ. Valorile inițiale au fost colectate cu trei zile înainte de randomizare și după 28 de zile de tratament oral standardizat.

**Tabel 3. Modificări față de valoarea inițială la finalul urmăririi în studiu a timpului "Off" și a timpului "On" fără dischinezie deranjantă**

| Grup de tratament                            | N  | Valoare inițială medie (DS) (ore) | Valoare la final (DS) (ore) | Modificarea medie LS(ES) (ore) | Diferența medie LS(ES) (ore) | Valoare p |
|----------------------------------------------|----|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------|
| <b>Parametru principal</b>                   |    |                                   |                             |                                |                              |           |
| <b>Timp "Off"</b>                            |    |                                   | 4,95                        |                                |                              |           |
| Control activ <sup>a</sup>                   | 31 | 6,90 (2,06)                       | (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>Parametru secundar</b>                    |    |                                   |                             |                                |                              |           |
| <b>Timp "On" fără dischinezie deranjantă</b> |    |                                   | 9,92                        |                                |                              |           |
| Control activ                                | 31 | 8,04 (2,09)                       | (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    |

DS= deviație standard; ES = eroare standard

<sup>a</sup>. Control activ - levodopa/carbidopa forma farmaceutică cu administrare orală comprimate 100/25 mg

Pentru Indexul Total al Chestionarului Bolii Parkinson (PDQ-39) (*un index al calității vieții în boala Parkinson*), scorul evaluării clinice globale (CGI-I) și scorul Scalei de evaluare a bolii Parkinson unitare (UPDRS) partea II (Activități Cotidiene (AC)), analizele altor criterii de evaluare secundare

privind eficacitatea, în ordinea ierarhică a procedurii de testare, au demonstrat rezultate semnificative statistic pentru Duodopa în comparație cu levodopa /carbidopa forma farmaceutică cu administrare orală. În săptămâna 12, Indexul total PDQ-39 a arătat o scădere față de valoarea inițială de 10,9 puncte. Alte criterii de evaluare secundare, scorul UPDRS partea a III-a, Indexul total EQ-5D și scorul total ZBI, nu au întrunit o semnificație statistică pe baza procedurii de testare ierarhice.

A fost efectuat un studiu de fază 3, multicentric, deschis, cu un singur braț, pentru a evalua pe termen lung, mai mult de 12 luni, siguranța și tolerabilitatea Duodopa la 354 de pacienți. Populația țintă a fost reprezentată de pacienți cu boală Parkinson forma avansată care au răspuns la terapia cu levodopa și care aveau fluctuații motorii chiar dacă aveau tratament optimizat cu medicamente disponibile pentru boala Parkinson. Timpul mediu normalizat "Off" zilnic s-a modificat cu – 4,44 ore la final față de valorile inițiale (6,77 ore la momentul inițial și 2,32 ore la finalul urmăririi în studiu), cu o creștere corespunzătoare a timpului "On" fără dischinezie de 4,8 ore.

A fost efectuat un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, deschis, pentru a evalua efectul Duodopa asupra dischineziei, în comparație cu un tratament medical optimizat (TMO) pe parcursul a 12 săptămâni, la 61 de pacienți. Populația țintă a fost reprezentată de pacienți cu Boală Parkinson avansată și cu fluctuații motorii controlate inadecvat cu TMO, care au răspuns la terapia cu levodopa și care aveau un scor total pe Scala de evaluare a dischineziei unitare (UDysRS) cu o valoare inițială  $\geq 30$ . Modificarea față de valoarea inițială, în săptămâna 12, a scorului total UDysRS (criteriul principal de evaluare), a demonstrat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește media LS (-15,05;  $P < 0,0001$ ) în favoarea grupului de tratament cu Duodopa în comparație cu grupul TMO. Analiza criteriilor secundare de evaluare, utilizând o procedură de testare în ordine fixă, a demonstrat rezultate semnificative statistic în favoarea Duodopa, în comparație cu TMO pentru timpul "On" fără dischinezie deranjantă, măsurat pe baza datelor din jurnalul Boală Parkinson, pentru Indexul Total al Chestionarului Bolii Parkinson 8 (PDQ-8), scorul evaluării modificării clinice globale (CGI-C), scorul UPDRS partea a II-a și pentru timpul "Off" măsurat pe baza datelor din jurnalul Boală Parkinson. Scorul UPDRS partea a III-a nu a întrunit o semnificație statistică.

#### Copii și adolescenți:

Nu a fost stabilită siguranța Duodopa la pacienții cu vârsta sub 18 ani și nu se recomandă utilizarea Duodopa la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

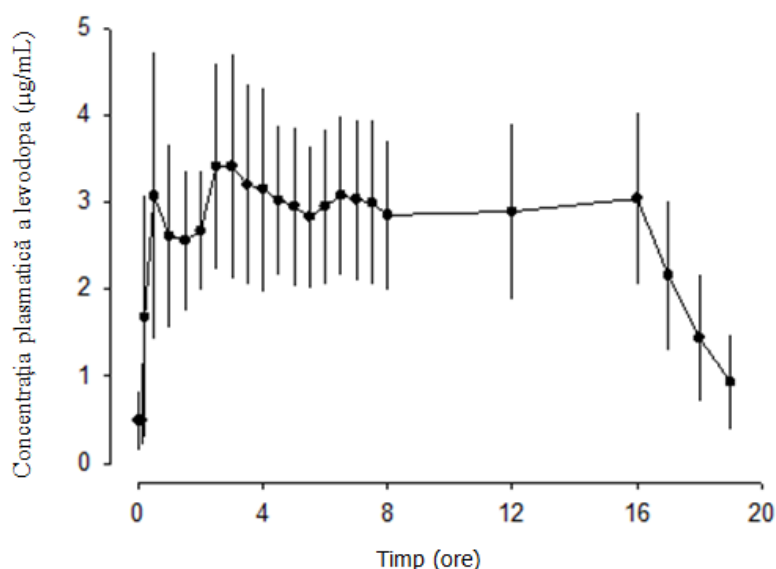
## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Duodopa se administrează printr-un tub inserat direct în duoden sau jejun. Levodopa se absoarbe rapid și eficient din intestin printr-un sistem de transport pentru aminoacizi de mare capacitate. Biodisponibilitatea absolută a levodopei din forma farmaceutică cu administrare orală comprimate cu eliberare imediată care conțin combinația levodopa/carbidopa este raportată a fi 84-99%. O analiză a farmacocineticii la populația dintr-un studiu încrucișat a arătat că Duodopa are o biodisponibilitate a levodopei comparabilă cu cea obținută după administrarea orală de comprimate care conțin combinația levodopa/carbidopa (100 mg/25 mg).

Într-un studiu de fază 1, efectuat cu Duodopa, administrarea intrajejunală a Duodopa a atins rapid concentrații plasmatice terapeutice de levodopa și a menținut concentrațiile plasmatice ale levodopa constante de-a lungul administrării intestinale. După oprirea administrării, concentrațiile plasmatice de levodopa au scăzut rapid (figura 1). Variabilitatea legată de subiect a concentrațiilor plasmatice ale levodopa, începând din a doua oră și până la a 16-a oră după inițierea administrării intestinale a fost scăzută (13%).

**Figura 1. Concentrații plasmatice (medie  $\pm$  deviație standard) comparativ cu Profilul Timpului pentru Levodopa la administrarea intestinală de Duodopa timp de 16 ore.**



Într-un studiu de Fază 3, controlat activ, dublu orb, efectuat cu Duodopa, variabilitatea legată de subiect a concentrațiilor plasmatice ale levodopa a fost mai mică la pacienții tratați cu Duodopa (21%) comparativ cu pacienții tratați cu levodopa/carbidopa 100 mg/25 mg comprimate cu administrare orală supra-încapsulate (67%).

#### Distribuire

Levodopa administrată în asociere cu carbidopa, un inhibitor al decarboxilazei, determină creșterea biodisponibilității și scade clearance-ul pentru levodopa. Clearance-ul și volumul de distribuție pentru levodopa este de 0,3 l/oră/kg și respectiv de 0,9-1,6 l/kg, atunci când este administrată în asociere cu un inhibitor al decarboxilazei. Raportul de partiționare pentru levodopa între eritrocite și plasmă este de aproximativ 1. Legarea levodopei de proteinele plasmatice este neglijabilă (aproximativ 10%-30%). Levodopa este transportată în creier prin mecanismul de transport pentru aminoacizii cu lanț lung neutri.

Carbidopa se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 36%. Carbidopa nu traversează bariera hemato-encefalică.

#### Metabolizare și eliminare

Atunci când se administrează în asociere cu carbidopa, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru levodopa este de aproximativ 1,5 ore. Levodopa se elimină complet prin metabolizare, iar metaboliții formați se elimină în principal prin urină. Se cunosc 4 căi metabolice, dar levodopa este eliminată în principal prin metabolizare de către decarboxilaza aminoacizilor aromatici (DAAA) și de enzimele catecol-O-metil-transferaze (COMT). Alte căi de metabolizare sunt transaminare și oxidare. Decarboxilarea levodopa la dopamină de către DAAA este calea enzimatică majoră atunci când nu este administrat concomitent niciun inhibitor al enzimei decarboxilază. Când levodopa este administrată în asociere cu carbidopa, decarboxilaza este inhibată, astfel încât metabolizarea pe calea catecol-O-metil-transferazei (COMT) devine dominantă. Metilarea-O levodopa de către COMT formează 3-O-metildopa.

Carbidopa este metabolizată în doi metaboliți principali (acidul  $\alpha$ -metil-3-metoxi-4-hidroxifenilpropionic și acidul  $\alpha$ -metil-3,4-dihidroxifenilpropionic). Acești 2 metaboliți sunt eliminați în principal în urină în formă nemodificată sau ca glucuronoconjugăți. Se consideră că 30% din totalul dozei de carbidopa se excretă pe cale renală în formă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al carbidopa este de aproximativ 2 ore.

#### Relația farmacocinetică-farmacodinamie

Variațiile reduse ale concentrațiilor plasmatice de levodopa reduc fluctuațiile răspunsului la tratament. Doza necesară de levodopa variază considerabil în boala Parkinson avansată și este important ca doza

individuală să fie ajustată pe baza răspunsului clinic. Dezvoltarea toleranței în timp nu a fost observată pentru Duodopa.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. Studiile preclinice privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate la iepuri, au evidențiat faptul că levodopa administrată atât în monoterapie cât și în asociere cu carbidopa, determină apariția de malformații scheletice și viscerale.

Hidrazina este un produs de degradare al carbidopei. În studiile efectuate la animale, s-a arătat că hidrazina are toxicitate sistemică importantă, în special în cazul expunerii prin inhalare. Aceste studii au arătat că hidrazina este hepatotoxică, are toxicitate asupra SNC (deși aceasta nu a fost observată după administrarea pe cale orală) și are efect atât genotoxic cât și carcinogen (vezi și pct. 4.4).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Carmeloză sodică  
Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Ambalaj sigilat: 15 săptămâni

După deschidere: A se utiliza imediat. După ce se scoate de la frigider, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 24 ore. A se arunca orice cantitate rămasă neutilizată.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra și a se transporta la frigider (2°C - 8 °C).

A se păstra caseta în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 7 casete din plastic tare pentru protecție, a câte 100 ml gel intestinal, în pungă PVC.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Casetele sunt pentru utilizare unică.

A nu se reutiliza casetele deschise.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Casetele folosite/goale trebuie returnate la farmacie pentru distrugere.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**



AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen,  
Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12111/2019/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2025