

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДУОДОПА 20 mg/5mg/ml

DUODOPA 20 mg/5mg/ml

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Duodopa 20 mg/5 mg/ml intestinal gel

Дуодоба 20 mg/5 mg/ml интестинален гел

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ ..... 2714 04.08.08

Одобрено: 20/ 08. 07. 08

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml гел съдържа 20 mg levodopa и 5 mg carbidopa monohydrate.

100 ml съдържат levodopa 2000 mg и 500 mg carbidopa monohydrate.

За пълния списък на помощните вещества вижте раздел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Гел за прилагане в червата.

Бял до леко жълт гел.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

За лечение на напреднала levodopa-отговаряща болест на Parkinson с тежки моторни нарушения и хипер-/дискинезия, когато с наличните комбинации от антипаркинсонови лекарствени продукти не са постигнати задоволителни резултати.

Необходимо е преди въвеждането на постоянна сонда за приложение да има положителен тест за клиничния отговор на Duodopa, който е въведен чрез временна назодуоденална сонда.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Duodopa е гел за продължително прилагане в червата. За продължителното му въвеждане гелът трябва да се прилага с преносима помпа директно в дуоденума или проксималния йеюлум чрез постоянна сонда през перкутанна ендоскопска гастростомия с външна трансабдоминална тръба и вътрешна интестинална тръба

Ако перкутанната ендоскопска гастростомия не е подходяща по някаква причина, друг начин на приложение е чрез радиологична гастрейеюностомия. Въвеждането на трансабдоминален път и нагаждането на дозата трябва да се извърши с участието на специалист невролог.

Препоръчва се да се използва временна назодуоденална сонда, за да се установи дали пациентът отговаря добре на този метод на лечение и да се нагоди дозата преди да се започне терапията с постоянна сонда.

Дозата трябва да се адаптира до получаване на оптимален клиничен отговор за всеки отделен пациент, което означава максимизиране на времето на нормалното функциониране (ON-time) през деня чрез свеждане до минимум на броя на епизодите с нарушено функциониране – брадикинезията, и времетраенето им (OFF-time) и да се минимизира функционирането с инвалидизираща дискинезия. Вижте препоръките в раздел Дозировка. Duodopa трябва да се дава в началото като монотерапия. При необходимост друг антипаркинсонов лекарствен продукт може да бъде едновременно въвеждан. За прилагането на Duodopa трябва да

се използва само помпата CADD-legacy Duodopa pump (CE 0473). Едновременно с портативната помпа се доставя и упътване с инструкции за използването ѝ.

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

#### **Дозировка:**

Общата дневна доза се състои от три индивидуално определени дози: сутрешна болус доза, продължителна поддържаща доза и допълнителна болус доза.

**Сутрешна доза:** сутрешната болус доза се въвежда с помпата, за да се постигне бързо терапевтичното дозово ниво (за 10-30 минути). Дозата трябва да е базирана на предишната сутрешна доза levodopa на пациента плюс необходимия обем за изпълване на сондата. Общата сутрешна доза е обикновено 5-10 ml, съответстваща на 100-200 mg levodopa. Общата сутрешна доза не трябва да надвишава 15 ml (300 mg levodopa).

**Продължителна поддържаща доза:** поддържащата доза се нагажда на стъпки с по 2 mg/час (0.1 ml/час). Дозата трябва да бъде изчислена спрямо предишния дневен прием на levodopa от пациента.

При прекъсване на заместителни лекарства дозата на Duodopa трябва да бъде коригирана съответно. Продължителната поддържаща доза се нагажда индивидуално. Тя трябва да бъде в границите на 1-10 ml/час (20-200 mg levodopa/час) като обичайно е 2-6 ml/час (40-120 mg levodopa/час). По изключение само може да е необходима по-висока доза.

#### **Пример:**

Дневна доза на levodopa като Duodopa: 1640 mg/ден

Сутрешна болус доза: 140 mg = 7 ml (включително обема за изпълване на интестиналната сонда)

Продължителна поддържаща доза: 1500 mg/ден

1500 mg/ден: 20 mg/ml = 75 ml Duodopa за ден

Приемът е изчислен за 16 часа: 75 ml/16 часа = 4.7 ml/час.

**Допълнителни болус дози:** да бъдат давани при необходимост, ако пациентът стане хипокинетичен през деня. Допълнителната доза трябва да бъде индивидуално съобразена, обикновено е 0.5-2.0 ml. В редки случаи може да са необходими по-високи дози. Ако нуждата от допълнителни болус дози надвишава 5 на ден, трябва да бъде увеличена поддържащата доза. След началното определяне на дозировката по-фино нагаждане на сутрешната болус доза, поддържащата доза и допълнителните болус дози трябва да бъде направено в следващите няколко седмици. Ако е медицински оправдан Duodopa може да се въвежда и през нощта.

**Мониториране на терапията:** внезапно влошаване на терапевтичния отговор с рецидивиращи флукутации в моторната функция е суспектно за изместване на положението на дисталната част на сондата от дуоденума към стомаха. Положението на сондата трябва да бъде установено чрез рентгенография и крайт ѝ да бъде върнат под рентгенов контрол в първоначалното положение.

#### **Деца**

Няма достатъчна индикация за използването на Дуодопу при деца и юноши.

#### **Старческа възраст**

Има достатъчно опит в приложението на levodopa/carbidopa при много възрастни пациенти.

Препоръките за дозиране, дадени по-горе, са отражение именно на клиничните данни от този опит

#### **Бъбречно/чернодробно увреждане**

Не е необходима корекция на дозата.





### Прекъсване на терапията

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани в случай, че се наложи внезапно намаляване на дозата или ако стане необходимо терапията с Duodopa да бъде преустановена, особено при пациент, който е на антипсихотици (вижте раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

В случай на подозирана или диагностицирана деменция с намален праг на объркване, помпата на пациента трябва да се управлява от сестрински персонал или близък роднина, обучени да го правят.

При монтажа на касетата, тя трябва да се прикрепя към помпата и системата да се свърже с назодуоделната сонда или траснабдоминалния достъп/дуоденалната сонда за приложение, както е по дадените инструкции.

Касетите с лекарството са за еднократно приложение и не трябва да се използват за време по-дълго от един ден (до 16 часа), дори да е останала част от лекарството. Не използвайте повторно отворен касета. Към края на срока му на годност гелът придобива леко жълт цвят. Това не се отразява на концентрацията на лекарството или на терапията.

### **4.3 Противопоказания**

Duodopa е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към levodopa, carbidopa или някое от помощните вещества
- тясносъгълна глаукома
- тежка чернодробна или бъбречна недостатъчност
- тежка сърдечна недостатъчност
- тежка сърдечна аритмия
- остър инфаркт

Неселективните МАО-инхибитори и селективните МАО тип А инхибитори не трябва да бъдат давани едновременно и трябва да бъдат спрени минимум две седмици преди началото на терапията с Duodopa. (Вж. раздел 4.5.).

Състояния, при които адренергични средства са противопоказания, напр. феохромоцитом, хипертироидизъм и синдром на Cushing.

### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Няколко предупреждения и предпазни мерки, дадени по-долу, се отнасят за генеричното лекарствено вещество levodopa и съответно и за Duodopa.

- Duodopa не се препоръчва за лечение на лекарствено-индуцирани екстрапирамидни реакции.
- Лечението с Duodopa трябва да се извършва внимателно при пациенти с тежко сърдечно или белодробно заболяване, бронхиална астма, бъбречно, чернодробно или ендокринно заболяване, или при анамнеза за пептична язва или припадъци.
- При пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт с остатъчни предсърдни или камерни аритмии, сърдечната функция трябва да бъде мониторирана особено в периода на началното нагаждане на дозировката.
- Всички пациенти, лекувани с Duodopa трябва да бъдат внимателно мониторирани за развити на промени в психиката, депресия със суицидни тенденции и други сериозни ментални промени. Пациенти с минала или налична психоза трябва да бъдат лекувани внимателно.
- Едновременният прием с антипсихотици, блокиращи допаминовите рецептори, особено D<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти, трябва да става с особено внимание, като пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван за загуба на антипаркинсоновия ефект и/или влошаване на паркинсоновите симптоми (Вж. раздел 4.5.).
- Пациенти с широкоъгълна глаукома могат да бъдат лекувани с Duodopa с повишено внимание при добър контрол на вътреочното налягане, като пациентът внимателно се мониторира за промени във вътреочното налягане



- Duodopa може да предизвика ортостатична хипотония. Ето защо Duodopa трябва да се дава внимателно на пациенти, приемащи и други медикаменти, които могат да предизвикат ортостатична хипотония (Вж. раздел 4.5.).
- Приемът на levodopa е асоцииран със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване при пациенти с болест на Parkinson и затова трябва да се внимава при шофиране и работа с машини (вижте и раздел 4.7).
- При рязко прекъсване на антипаркинсонови медикаменти е наблюдаван симптомокомплекс, наподобяващ невролептичният малигнен синдром (НМС), включващ мускулна ригидност, повишена телесна температура, промени в съзнанието (напр. агитация, обърканост, кома) и повишени серумни нива на креатинфосфокиназата. Рядко са наблюдавани рабдомиолиза в следствие на невролептичният малигнен синдром или тежки дискинезии при пациенти с болест на Parkinson. Ето защо пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани когато дозирането на комбинации levodopa/carbidopa внезапно се намалява или прекъсва, особено при пациенти, получаващи антипсихотици. При прием на Duodopa не е наблюдаван нито НМС, нито рабдомиолиза.
- Патологично пристрастяване към хазарт, повишено либидо и хиперсексуалност са наблюдавани при пациенти, лекувани за болест на Parkinson н с допаминови агонисти, вкл. леводопа/карбидопа.
- Ако се налага прилагане на обща анестезия, терапията с Duodopa може да бъде продължена, докато на пациента е позволен приемът на храна и течности през устата. Ако терапията трябва да бъде временно спряна, Duodopa в същата доза като преди може да бъде започната отново, когато бъде разрешен приемът на течности.
- Може да се наложи намаляване на дозата, за да се избегнат индуцираните от levodopa дискинезии.
- Препоръчително е при продължителна терапия с Duodopa периодично да се изследва чернодробната, хемопоетичната, сърдечно-съдовата и бъбречната функция.
- Прекарана хирургична интервенция в горната част на коремната кухина може да доведе до трудности в извършването на гастростомия или нейюностомия.
- Намалена способност да се управлява системата (помпа, връзки със сондата) може да доведе до усложнения. При такива пациенти е наложително болногедачка (напр. медицинска сестра, асистент сестра или близък роднина) да помага на пациента.
- Внезапно или постепенно влошаване на брадикинезията може да означава обструкция на апарата от някакво естество и е наложително да се изследва.

#### **4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие.**

Не са провеждани проучвания с Дуодопа. Следните взаимодействия са известни от генеричната комбинация леводопа/карбидопа. Необходимо е да се внимава при едновременния прием на Duodopa със следните лекарствени продукти:

##### Антихипертензиви

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

##### Антидепресанти

Рядко са докладвани нежелани лекарствени реакции, включващи хипертония и дискинезия, в резултат на едновременния прием на трициклични антидепресанти и медикаменти, съдържащи carbidopa/levodopa. (вижте противопоказания при пациенти, получаващи моноаминооксидазни инхибитори, раздел 4.3).

##### Антихолинергици

Антихолинергиците могат да действат синергично с levodopa за намаляване на тремора. Комбинираното им приложение обаче може да засили абнормните неволни движения.





Антихолинергичите могат да намалят ефектите на levodopa като забавят абсорбцията му. Може да е необходима корекция на дозата на Duodopa.

COMT инхибитори (tolcapone, entacapone)

Едновременната употреба на COMT (Catechol-O-Methyl Transferase) инхибитори и Duodopa може да увеличи бионаличността на levodopa. Може да се наложи корекция на дозата на Duodopa.

#### Други лекарствени продукти

Антагонисти на допаминовите рецептори (някои антипсихотици напр. фенотиазини, бутирофенони и risperidone, и антиеметици – напр. metoclopramide), бензодиазепини, isoniazide, phenytoin и pramipexole могат да намалят терапевтичния ефект на levodopa. Пациенти, употребяващи тези лекарствени продукти заедно с Duodopa трябва да бъдат внимателно наблюдавани за загуба на терапевтичен отговор.

Duodopa може да бъде прилаган едновременно с препоръчителната доза MAO инхибитор, който е селективен за MAO тип B (например selegiline-HCl).

Едновременното приложение на selegiline и levodopa-carbidopa е било свързано със тежка ортостатична хипотония.

Amantadine има синергичен ефект с levodopa и може да засили нежеланите лекарствени реакции, дължащи се на levodopa. Може да е необходима корекция на дозата на Duodopa.

Симпатикомиметиците могат да засилят сърдечносъдовите нежелани лекарствени реакции, дължащи се на levodopa.

Levodopa образува хелат с желязото в гастроинтестиналния тракт, което води до намалена абсорбция на levodopa.

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

Не е изследван ефектът от приема на антиациди и Duodopa върху бионаличността на levodopa.

## **4.6 Бременност и кърмене**

### Бременност

Няма достатъчни данни за приложението на levodopa/carbidopa при бременни жени. Данните от проучвания с животни са показали репродуктивна токсичност (вижте раздел 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Duodopa не трябва да се употребява по време на бременност освен ако ползите за майката не надвишават възможните рискове за плода.

### Кърмене

Levodopa се екскретира в майчиното мляко. Има доказателства, че лактацията се потиска по време на терапия с levodopa. Не е известно дали карбидопа се екскретира в човешкото майчино мляко. Безопасността на levodopa и carbidopa за кърмачето е неизвестна. Duodopa не трябва да се употребява при кърмачки.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Levodopa и carbidopa могат да предизвикат замаяване и ортостатична хипотония. Ето защо е необходимо внимание при шофиране или работа с машини. Пациенти, които са на терапия с Duodopa и се явяват със сомнолентност и/или внезапни епизоди на заспиване трябва да бъдат



посъветвани да се въздържат от шофиране или извършването на дейности, при които нарушеното внимание може да изложи тях или други на риск от сериозна травма или смърт (напр. при боравен с машини) докато такива повтарящи се епизоди и сомнолентността не преминат (вижте също и раздел 4.4).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, които възникват често при приложението на levodopa/carbidopa са тези, дължащи се на неврофармакологичната активност на допамина. Обикновено намаляват при намаляване на дозата на levodopa.

Система (клас по MedDRA)	Чести (>1/100, <1/10)	Нечести (>1/1000, <1/100)	Редки (>1/10000, <1/1000)	много редки (<1/10000), вкл. изолирани случаи
<u>Хематологични и лимфни системни нарушения</u>			левкопения, хемолитична и нехемолитична анемия, тромбоцитопения	агранулоцитоза
<u>Метаболитни и нутритивни нарушения</u>	анорексия	загуба на тегло, наддаване на тегло		
<u>Психични нарушения</u>	халюцинации, объркване, кошмари, сънливост, уморяемост, безсъние, депресия много рядко с опити за самоубийство, еуфория, деменция, психотични епизоди, превъзбуденост		ажитация, страх, намален мисловен капацитет, дезориентация, повишено либидо, вкочаненост	



<u>Неврологични нарушения</u>	дискинезия, хореични движения и дистония, "ON-OFF" епизоди, замайване Брадикинезия <sup>1</sup> ("ON-OFF" епизоди сомнолентност <sup>2</sup>	атаксия, повишен тремор на ръцете	невролептичен малигнен синдром, парестезия, падане, нарушения при ходене, тризмус, главоболие, конвулсии	
<u>Очни нарушения</u>			замъглено виждане, блефароспазм (вж. раздел 4.9.), активиране на латентен синдром на Нотер, двойно виждане, разширени зеници, окулогирични кризи	
<u>Сърдечни нарушения</u>	палпитации, аритмии			
<u>Съдови нарушения</u>	ортостатична хипотония, склонност към загуба на съзнание, синкоп	хипертония	флебит	
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>		пресипналост, болка в гръдния кош	диспнея, абнормен дихателен ритъм	
<u>Гастроинтестинални нарушения</u>	гадене, повръщане, сухота в устата, горчив вкус	констипация, диария, сиалорея, дисфагия, флатуленция	диспепсия, гастроинтестинална болка, тъмна слюнка, бруксизъм, хълцане, гастроинтестинално кървене, усещане на парене в езика, дуоденални язви	
<u>Кожни и подкожни нарушения</u>		едем	ангиоедем, уртикария, пруритус, зачервяване на лицето, окапване на косата, екзантем, повишена потливост, тъмно оцветяване на потта, малигнен меланом, пурпура на Schönlein-Henoch	





Мускуло-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения		мускулни спазми		
Бъбречни нарушения и нарушения в отделителната система		тъмна урина	задръжка на урина, уринна инконтиненция, приапизъм	
Общи нарушения и увреждания в мястото на приложение		слабост, неразположение, горещи вълни		

<sup>1</sup> Брадикинезия ("ON-OFF" епизоди) могат да се появят от няколко месеца до години след началото на терапията с levodopa и вероятно се дължат на прогресиране на заболяването. Може да се наложи корекция на дозата и дозовия интервал.

<sup>2</sup> Приложението на levodopa/carbidopa се асоциира със сомнолентност като много рядко се свързва с прекомерна сомнолентност през деня и внезапни епизоди на заспиване.

Нечести (>1/1,000, <1/100)  
Редки (>1/10,000, <1/1,000)

Чести (>1/100, <1/10):  
Нечести (>1/1,000, <1/100):  
Редки (>1/10,000, <1/1,000):

Нечести (>1/1,000, <1/100):  
Редки (>1/10,000, <1/1,000):  
Нечести (>1/1,000, <1/100):

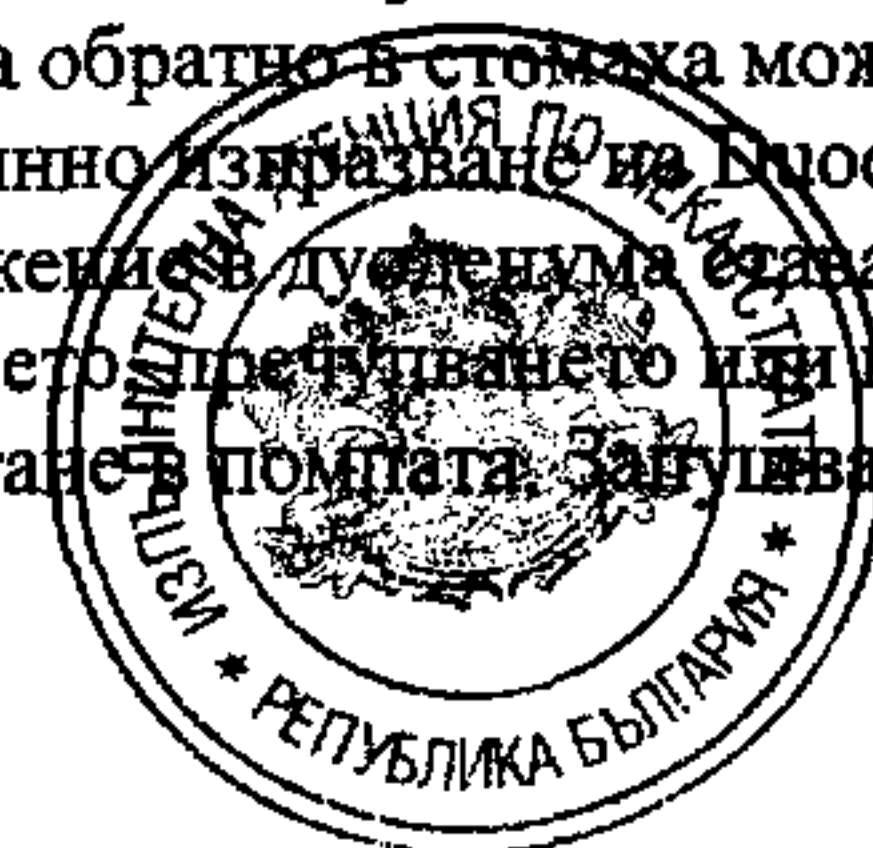
Нечести (>1/1,000, <1/100):  
Редки (>1/10,000, <1/1,000)

Нечести (>1/1,000, <1/100):

**Лабораторни показатели:** наблюдавани са следните отклонения в лабораторните показатели при приложението на levodopa/carbidopa и това трябва да се има предвид при терапията на пациенти с Duodopa: повишени нива на уреята, алкалната фосфатаза, ALAT, ASAT, LDH, bilirubin, кръвна захар, креатинин, пикочна киселина и положителен тест на Coomb, и намалени стойности на хемоглобин и хематокрит. Наблюдавани са левкоцити, бактерии и еритроцити в урината. Levodopa/carbidopa и съответно Duodopa могат да доведат до фалшиво положителни резултати при използване на тестлентички за отчитане на кетони в урината; тази реакция не се променя при нагряване на уринната проба. Използването на глюкозоксидазни методи може да даде фалшивоотрицателни резултати за глюкозурия.

Патологично пристрастяване към хазарт, повишено либидо и хиперсексуалност са наблюдавани при пациенти, лекувани за болест на Parkinson с допаминови агонисти, вкл. леводопа/карбидопа особено при прилагане на високи дози. Симптомите са обратими при намаляване на дозата или прекъсване на лечението.

**Апарат:** усложненията от апарата са много чести (>1/10) напр. теч от свързката, дислокация на интестиналната сонда. Дислокацията на интестиналната сонда обратно в стомаха може да доведе отново до появата на моторните нарушения (поради непостоянно изпразване на Duodopa в тънкит черва). Като цяло връщането на сондата в правилното ѝ положение в дуоденума става с използването на водач под флуороскопски контрол. Запушването, пречистването или възлите на интестиналната сонда водят до сигнализиране за високо налягане в помпата. Запушванията





обикновено се реканализират чрез промиване на сондата с вода под налягане; усукването, възлите или разместването на сондата може да наложат повторно ѝ нагаждане. Ако сондата или помпата се повредят напълно е необходимо пациентът да бъде лекуван с перорален levodopa/carbidopa до отстраняването на проблема. Стомата обикновено зараства без усложнения. Понякога обаче малко след хирургичната интервенция могат да възникнат абдоминална болка, инфекция и отделяне на стомашна течност; това рядко се явява проблем за дълго. Съобщаваните усложнения, включват инфекция на раната (най-честото усложнение) и перитонит. Локалните инфекции около стомата се лекуват консервативно с дезинфектант; рядко се налага приложение на антибиотици.

#### 4.9 Предозиране

Най-известните клинични симптоми на предозиране с леводопа/карбидопа са дистония и дискинезия. Ранни сигнали за предозиране са блефароспазмите.

Терапията на остро предозиране с Duodopa като цяло е същата като тази при остро предозиране levodopa. Pyridoxine обаче няма никакъв ефект върху блокиране на действието на Duodopa.

Необходимо е електрокардиографско мониториране и внимателно наблюдение на пациента за развитието на сърдени аритмии; при необходимост трябва да бъде включен подходящ антиаритмик. Трябва да се отчете и възможността пациентът да е приел и други лекарства едновременно с Duodopa. До момента няма съобщения за приложението на диализа, затова не е известно дали има полза приложението ѝ в терапията на предозирането.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови медикаменти, levodopa и инхибитор на АТС код N04BA02.

Duodopa е комбинация от levodopa и carbidopa (в съотношение 4:1) под формата на гел за продължителна интестинална инфузия при напреднала болест на Parkinson с тежки моторни нарушения и хипер-/дискинезия. Levodopa облекчава симптомите на болестта на Parkinson след декарбоксилиране до dopamine в мозъка. Carbidopa, който не преминава кръвно-мозъчната бариера, инхибира екстрацеребралната декарбоксилация на levodopa, като по този начин по-голямо количество levodopa може да бъде транспортирано до мозъка за трансформиране в dopamine. Бези едновременния прием на carbidopa значително по-големи количества levodopa ха били необходими за да се постигне исканият ефект.

Интестиналната терапия с Duodopa намалява моторните нарушения и увеличава "ON"-времето при пациенти с напреднала болест на Parkinson, които са получавали под формата на таблетки levodopa/декарбоксилазен инхибитор в продължение на много години. Нарушенията в моториката и хипер-/дилкинезиите са намалени благодарение на факта, че плазмените концентрации на levodopa се поддържат в постоянни граници в рамките на индивидуален терапевтичен прозорец. Терапевтичното повлияване на моторните нарушения и хипер-/дискинезиите често се постига в първия ден от терапията.

#### 5.2 Фармакокинетични свойства

##### Абсорбция

Duodopa се приема чрез сонда, поставена директно в дуоденума. Levodopa се абсорбира бързо и ефективно от червата чрез транспортна система за аминокиселини с висок капацитет. Levodopa, въвеждан под формата на Duodopa има същата бионаличност както levodopa, приеман под формата на таблетки (81-98 %). Варирането на плазмените концентрации при даден пациент е значително по-малко при Duodopa поради факта, че се въвежда чрез продължителна интестинална инфузия, при която скоростта на изпразване на стомаха не повлиява скоростта на абсорбция. С начална висока сутрешна доза Duodopa терапевтичното плазмено ниво на levodopa се достига за 10-30 минути



### *Разпределение*

Levodopa се въвежда едновременно с carbidopa, а декарбоксилазен инхибитор, който увеличава бионаличността и намалява клирънса на levodopa. Клирънсът и обемът на разпределение на levodopa е съответно 0.3 l/kg и 0.9-1.6 l/kg, при прилагането му заедно с декарбоксилазен инхибитор. Свързването на levodopa с плазмените протеини е незначително.

### *Метаболизъм и елиминиране*

Времето на полуживот на levodopa е около 1-2 часа. Levodopa се елиминира напълно чрез метаболизиране като метаболитите му се екскретират чрез урината. Известни са четири метаболитни пътя, като декарбоксилацията е доминиращия за levodopa, приеман без ензимен инхибитор. При едновременното му приложение с carbidopa декарбоксилазният ензим е инхибиран така че метаболизирането чрез catechol-O-methyl-transferase (COMT) става доминиращия метаболитен път.

### *Фармакокинетична-фармакодинамична връзка*

Намаляването на флукуациите на плазмената концентрация на levodopa намалява и флукуациите на терапевтичния отговор. Необходимата доза levodopa варира значително при напреднала болест на Parkinson като е важно, че дозата се нагажда индивидуално в зависимост от клиничния отговор. Не е наблюдавано развитието на толеранс при терапия с Duodopa. Напротив при много пациенти след известен период на задоволително лечение с Duodopa, се установява, че по-ниска доза levodopa може да осигури задоволителен клиничен отговор.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора, базирайки се на конвенционалните изследвания за безопасност, фармакология, токсичност при повтарящи се дози, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност. При проучвания за репродуктивната токсичност levodopa и комбинацията carbidopa/levodopa са довели до висцерални и скелетни малформации при зайци.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Помощни вещества**

Натриева кармелоза  
Пречистена вода

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложими

### **6.3 Срок на годност**

15 седмици.

Химичната и физичната стабилност по време на приложението са доказани в рамките на 16 часа при 40°C.

### **6.4 Специални условия за съхранение**

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

Касетката да се пази в картонената опаковка, за да е защитена от светлина.

### **6.5 Данни за опаковката**

Общото количество от 100 ml в PVC сак, в твърда пластмасова касета за предпазване. Картонена опаковка със седем касети.

### **6.6 Специални предпазни мерки за употреба и изхвърляне**





Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърля съгласно изискванията на локалното законодателство. Празните/използваните касетки трябва да бъдат върнати в аптеката за унищожаване.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Solvay Pharmaceuticals GmbH  
Hans-Boeckler Allee 20,  
30173 Hannover  
Германия

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

**9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА**  
21.01.2004

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА**

14.09.2007

