

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 20 mg levodope in 5 mg karbidope monohidrata.
100 ml vsebuje 2000 mg levodope in 500 mg karbidope monohidrata.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

intestinalni gel

Belkast do rumenkast gel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje napredovale Parkinsonove bolezni, ki se odziva na levodopo in jo spremljajo huda motorična nihanja ter hiperkinezija ali diskinezija, v primerih, ko razpoložljive kombinacije zdravil za Parkinsonovo bolezen ne prinesejo zadovoljivega uspeha.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Duodopa je gel za neprekinjeno intestinalno uporabo. Dolgoročna uporaba poteka s prenosno črpalko, ki gel aplicira neposredno v dvanajstnik ali zgornji jejunum po stalni sondi, nameščeni skozi perkutano endoskopsko gastrostomijo z zunanjo transabdominalno in notranjo intestinalno sondo. V primeru, da perkutana endoskopska gastrostomija iz kakršnegakoli razloga ni primerna, pride kot druga možnost v poštev radiološka gastrojejunostomija. Namestitev transabdominalnega priključka in prilagoditve odmerkov morajo potekati v sodelovanju z nevrološko kliniko.

Za ugotovitev, ali se bolnik ugodno odziva na takšno zdravljenje, se lahko pred namestitvijo stalne perkutane endoskopske gastrostomije z jejunarno sondo (PEG-J) uporabi začasno nazoduodenalno/nazojejunarno sondo. V primeru, da je zdravnik prepričan, da to ugotavljanje ni potrebno, se lahko nazojejunarno testno fazo preskoči in začne zdravljenje direktno z namestitvijo PEG-J.

Odmerek je treba prilagoditi tako, da je za vsakega posameznega bolnika dosežen optimalen kliničen odziv. To pomeni maksimiziranje funkcijskega časa „vklopa” čez dan z minimiziranjem števila in trajanja obdobj „izklopa” (bradikinezije) ter minimiziranjem časa „vklopa” z diskinezijo, ki bolnika onemogoča. Glejte priporočila pod naslovom *Odmerjanje*.

Zdravilo Duodopa je treba uvodoma dajati kot monoterapijo. Če je potrebno, je mogoče sočasno uporabljati druga zdravila za Parkinsonovo bolezen. Za uporabo zdravila Duodopa se sme uporabljati le črpalka CADD-legacy 1400 (CE oznaka). *Prenosni črpalke je priložen priročnik z navodili za njeno uporabo.*

Zdravljenje z zdravilom Duodopa po stalni sondi je mogoče kadarkoli prekiniti tako, da sondo odstranite in pustite, da se rana zaceli. Zdravljenje je potem treba nadaljevati s peroralnimi zdravili, vključno z levodopo/karbidopo.

Odmerjanje:

Celotni dnevni odmerek zdravila Duodopa sestavljajo trije posamično prilagojeni odmerki: jutranji bolusni odmerek, odmerek za neprekinjeno vzdrževanje in dodatni bolusni odmerki, ki se vnašajo preko približno 16 ur. Zdravljenje običajno poteka v obdobju, ko je bolnik buden. Če je to medicinsko utemeljeno, se lahko zdravilo Duodopa vnaša tudi do 24 ur.

Kasete z zdravilom so samo za enkratno uporabo in naj se ne uporabljajo dlje kot 24 ur, tudi če nekaj zdravila ostane. Odprte kasete ne smete ponovno uporabiti.

Proti koncu uporabnosti zdravila lahko gel postane rahlo rumen. To ne vpliva na koncentracijo zdravila ali na zdravljenje.

Jutranji odmerek: Jutranji bolusni odmerek je treba aplicirati s črpalko, tako da je hitro (v 10–30 minutah) dosežena terapevtska koncentracija. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem predhodnem jutranjem vnosu levodope s prišteto količino za napolnitev sonde. Celotni jutranji odmerek je ponavadi od 5 do 10 ml, kar ustreza od 100 do 200 mg levodope. Celotni jutranji odmerek ne sme preseči 15 ml (300 mg levodope).

Odmerek za neprekinjeno vzdrževanje: Vzdrževalni odmerek je mogoče prilagajati v korakih po 2 mg/uro (0,1 ml/uro). Izračunati ga je treba glede na bolnikov predhodni dnevni vnos levodope. V primeru prekinitve dodatnih zdravil morate odmerek zdravila Duodopa prilagoditi. Odmerek za neprekinjeno vzdrževanje prilagajajte individualno. Ohranjati ga je treba v območju od 1 do 10 ml/uro (od 20 do 200 mg levodope/uro) in je ponavadi od 2 do 6 ml/uro (od 40 do 120 mg levodope/uro). Največji priporočeni dnevni odmerek je 200 ml (glejte poglavje 4.4). V izjemnih primerih utegne biti potreben večji odmerek.

Primer:

Dnevni vnos levodope v obliki zdravila Duodopa: 1640 mg/dan

Jutranji bolusni odmerek: 140 mg = 7 ml (brez količine za napolnitev intestinalne sonde)

Odmerek za neprekinjeno vzdrževanje: 1500 mg/dan

1500 mg/dan: 20 mg/ml = 75 ml zdravila Duodopa na dan

Vnos izračunamo za obdobje 16 ur: 75 ml/16 ur = 4,7 ml/uro.

Dodatni bolusni odmerki: Uporabiti jih je treba, če bolnik čez dan postane hipokinetičen. Dodatni odmerek prilagodite individualno; ponavadi znaša od 0,5 do 2,0 ml. V redkih primerih utegne biti potreben višji odmerek. Če potreba po dodatnih bolusih preseže 5 na dan, je treba zvišati vzdrževalni odmerek.

Po določitvi uvodnega odmerka je treba nekaj tednov precizno prilagajati jutranji bolusni odmerek, vzdrževalni odmerek in dodatne bolusne odmerke.

Nadziranje zdravljenja: Nenadno poslabšanje odziva na zdravljenje s ponovnim pojavom motoričnih nihanj mora zbuditi sum, da se je distalni del sonde premaknil iz dvanajstnika/jejunuma v želodec. Lego sonde je treba preveriti z rentgenskim slikanjem in konec sonde znova namestiti v dvanajstnik/jejunum.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Ni relevantne uporabe zdravila Duodopa pri pediatrični populaciji pri indikaciji napredovana, na levodopo odzivna Parkinsonova bolezen s hudimi motoričnimi nihanji in hiper-/diskinezijo.

Geriatrična populacija

Z uporabo levodope/karbidope pri starejših bolnikih je precej izkušenj. Odmerki za vse bolnike, vključno z geriatrično populacijo, so individualno prilagojeni s titracijo.

Okvara ledvic/jeter

Študij farmakokinetike karbidope in levodope pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic ni na voljo. Odmerjanje zdravila Duodopa je individualizirano s titracijo do optimalnega učinka (ki ustreza individualno optimizirani plazemski izpostavitvi levodope in karbidope); zato so potencialni učinki okvare jeter ali ledvic na izpostavljenost levodope in karbidope indirektno že upoštevani pri titraciji odmerka. Titracijo odmerka je potrebno izvajati pazljivo pri bolnikih s hudo okvaro jeter in ledvic (glejte poglavje 4.4).

Prekinitev terapije

Če je potrebno nenadno zmanjšanje odmerka ali če se pojavi potreba po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Duodopa, morate bolnike natančno spremljati; to še posebej velja za bolnike, ki dobivajo antipsihotična zdravila (glejte poglavje 4.4).

Če obstaja *sum ali je diagnosticirana* demenca z znižanim pragom za zmedenost, sme z bolnikovo črpalko ravnati le negovalno osebje ali oseba, ki skrbi zanj.

Tik preden kaseto uporabite, jo je treba namestiti na prenosno črpalko, sistem pa po dobljenih navodilih priključiti na nazoduodenalno sondo ali duodenalno/jejunalno sondo za aplikacijo.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Duodopa je kontraindicirano pri bolnikih s:

- preobčutljivostjo na učinkovino ali za katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- glavkomom z ozkim zakotjem,
- hudim srčnim popuščanjem,
- hudimi motnjami srčnega ritma,
- akutno možgansko kapjo,
- neselektivni zaviralci MAO oz. selektivni zaviralci MAO tipa A so kontraindicirani za uporabo sočasno z zdravilom Duodopa. Z jemanjem teh zaviralcev je potrebno prenehati vsaj dva tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Duodopa. Zdravilo Duodopa se lahko uporablja sočasno s takimi odmerki zaviralcev MAO s selektivnostjo za MAO tip B (npr. selegilin HCl), kot jih je priporočil izdelovalec (glejte poglavje 4.5).
- stanja, v katerih so kontraindicirani adrenergiki, npr. feokromocitom, hipertiroidizem in Cushingov sindrom.

Ker lahko levodopa aktivira maligni melanom, se zdravilo Duodopa ne sme uporabljati pri bolnikih s sumljivimi nediagnosticiranimi kožnimi lezijami ali z melanomom v preteklosti.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Precej spodaj navedenih opozoril in previdnostnih ukrepov velja za levodopo na splošno in tako torej tudi za zdravilo Duodopa.

- Zdravilo Duodopa ni priporočljivo za zdravljenje ekstrapiramidnih reakcij, povzročenih z zdravili.
- Zdravljenje z zdravilom Duodopa je treba previdno uporabljati pri bolnikih s hudimi srčnožilnimi boleznimi, hudimi boleznimi pljuč, bronhialno astmo, boleznimi ledvic ali jeter, endokrinimi boleznimi ali anamnezo peptične ulkusne bolezni ali konvulzij.
- Med obdobjem uvodnega prilagajanja odmerka je treba pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta, ki imajo rezidualne atrijske nodalne ali ventrikularne motnje srčnega ritma, posebno pazljivo spremljati delovanje srca.

- Vse bolnike, ki dobivajo zdravilo Duodopa, je treba natančno spremljati, da bi odkrili pojav duševnih sprememb, depresije s samomorilnimi težnjami in drugih resnih duševnih sprememb. Bolnike, ki imajo ali so kdaj v preteklosti imeli psihozo, je treba zdraviti previdno.
- Sočasna uporaba antipsihotikov, ki blokirajo dopaminske receptorje, zlasti uporaba antagonistov receptorjev D₂, zahteva previdnost. Bolnika je treba natančno opazovati, da bi ugotovili zmanjšanje antiparkinsonskega učinka ali poslabšanje parkinsonskih simptomov, glejte poglavje 4.5.
- Bolnike, ki imajo kroničen glavkom s širokim zakotjem, je mogoče zdraviti z zdravilom Duodopa, vendar mora biti zdravljenje previdno ter je dovoljeno le, če je očesni tlak dobro urejen, bolnik pa deležen natančnega spremljanja sprememb očesnega tlaka.
- Zdravilo Duodopa lahko izzove ortostatsko hipotenzijo. Ob hkratni uporabi drugih zdravil, ki lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo, je zato zdravilo Duodopa treba uporabljati previdno, glejte poglavje 4.5.
- Levodopa je pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo povezana z zaspanostjo in obdobji nenadnega zapadanja v spanje; v primeru vožnje ali upravljanja s stroji je zato potrebna previdnost (glejte poglavje 4.7).
- Po nenadni prekinitvi antiparkinsonskih zdravil je opisan skupek simptomov, podoben malignemu nevroleptičnemu sindromu, vključno z mišično togostjo, zvišano telesno temperaturo, duševnimi spremembami (npr. agitiranost, zmedenost, koma) in zvišanjem serumske kreatin-fosfokinaze. Redko so pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo po malignem nevroleptičnem sindromu opazili rabdomiolizo ali hude diskinezije. V primeru nenadnega zmanjšanja odmerka ali prekinitve levodope/karbidope je treba bolnike zato natančno opazovati, še posebno, če dobivajo antipsihotična zdravila. V povezavi z zdravilom Duodopa nista bila opisana ne maligni nevroleptični sindrom ne rabdomioliza.
- Bolnike je potrebno redno spremljati glede razvoja motenj kontrole impulzov. Starši in skrbniki naj se zavedajo, da se lahko pri bolnikih, ki so se zdravili z agonisti dopamina in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, vključno z zdravilom Duodopa, pojavijo spremembe v obnašanju, ki so simptomi motnje kontrole impulzov, vključno s patološkim igranjem na srečo, povečanim libidom in hiperseksualnostjo, kompulzivnim zapravljanjem in nakupovanjem, prenejedanjem in kompulzivnim hranjenjem. Če se pojavijo taki simptomi, je priporočljivo pretehtati zdravljenje.
- Epidemiološke študije so pokazale, da imajo bolniki s Parkinsonovo boleznijo večje tveganje za razvoj melanoma kot splošna populacija. Ni znano, ali je opaženo povečano tveganje zaradi Parkinsonove bolezni ali drugih dejavnikov, kot so zdravila, ki so uporabljena za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Zato se bolnikom in zdravnikom svetuje redno spremljanje za melanome, ko se uporablja zdravilo Duodopa za katerokoli indikacijo. Idealni bi bili periodični pregledi kože, izvedeni s strani ustrezno kvalificiranih posameznikov (npr. dermatologov).
- Če je potrebna splošna anestezija, se lahko zdravljenje z zdravilom Duodopa nadaljuje, vse dokler sme bolnik peroralno uživati tekočino in zdravila. Če je treba terapijo začasno prekiniti, je mogoče zdravilo Duodopa ponovno uvesti v enakem odmerku kot prej, čim je dovoljeno peroralno uživanje tekočine.
- Za preprečitev diskinezije, povzročene z levodopo, utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka zdravila Duodopa.
- Med dolgotrajnejšim zdravljenjem z zdravilom Duodopa je priporočljivo redno nadziranje delovanja jeter, ledvic, hematopoetskega in kardiovaskularnega sistema.
- Zdravilo Duodopa vsebuje hidrazin, razgradni produkt karbidope, ki je lahko genotoksičen in morda kancerogen. Povprečni priporočeni dnevni odmerek zdravila Duodopa 100 ml vsebuje 2 g levodope in 0,5 g karbidope. Največji priporočeni dnevni odmerek je 200 ml. To vključuje hidrazin do povprečne izpostavljenosti 4 mg/dan in z največjo izpostavljenostjo 8 mg/dan. Klinični pomen te izpostavljenosti hidrazinu ni znan.
- Če je imel bolnik v preteklosti operacijo v zgornjem delu trebuha, je izvedba gastrostomije ali jejunostomije lahko težavna.
- Zapleti, o katerih so poročali v kliničnih študijah in kateri so bili videni v obdobju po prihodu zdravila na trg, vključujejo absces, bezoar, ileus, erozije/razjede na mestu vsadka, intestinalne krvavitve, intestinalna ishemija, intestinalna obstrukcija, intestinalna perforacija, invaginacija, pankreatitis, peritonitis, pljučnico (vključno z aspiracijsko pljučnico), pnevmoperitonej, okužbe

rane po operaciji in sepsu. Bezoarji so preostanki neprebavljivih snovi (kot so neprebavljive vlaknine zelenjave in sadja) v prebavnem traktu. Večina bezoarjev se zadržuje v želodcu, lahko pa se pojavijo kjerkoli v prebavnem traktu. Bezoar okoli zgornjega dela jejunuma lahko deluje kot glavni vzrok za intestinalno obstrukcijo ali nastanek invaginacije. Abdominalna bolečina je lahko simptom zgoraj naštetih zapletov. Nekateri dogodki lahko privedejo do resnih končnih izidov, kot je operacija in/ali smrt. Bolnikom je potrebno svetovati, naj obvestijo svojega zdravnika, če opazijo katerikoli simptom, ki je povezan z zgornjimi dogodki.

- Slabša sposobnost za ravnanje s sistemom (črpalka, sonde) lahko povzroči zaplete. V takšnem primeru mora bolniku pomagati negovalec (npr. medicinska sestra ali bližnji sorodnik).
- Nenadno ali postopno slabšanje bradikinezije lahko nakazuje oviro v napravi (ki ima lahko različne vzroke) in ga je treba razjasniti.
- Sindrom motene regulacije dopamina (DDS - dopamine dysregulation syndrome) je zasvojenost, ki povzroča prekomerno uporabo zdravila, opažena pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z levodopo/karbidopo. Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike in negovalce opozoriti na morebitno tveganje za razvoj DDS (glejte tudi poglavje 4.8).
- Pri bolnikih, ki so se zdravili z intestinalnim gelom levodope/karbidope, so poročali o polinevropatiji. Pred začetkom zdravljenja, nato pa periodično, bolnike ocenite glede polinevropatije v anamnezi ali njenih znakov in znanih dejavnikov tveganja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije o medsebojnem delovanju z zdravilom Duodopa niso bile izvedene. Naslednja medsebojna delovanja so znana od generičnih kombinacij levodope/karbidope.

Previdnost je potrebna med sočasno uporabo zdravila Duodopa z naslednjimi zdravili:

Antihipertenzivi

Ko so v terapijo bolnikov, ki so že prejeli antihipertenzive, dodali kombinacije levodope in zaviralca dekarboksilaze, se je pojavila simptomatska posturalna hipotenzija. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka antihipertenziva.

Antidepresivi

Opisani so redki primeri neželenih reakcij, vključno s hipertenzijo in diskinezijo, ki so nastale zaradi sočasne uporabe tricikličnih antidepresivov in preparatov levodope/karbidope.

Antiholinergiki

Antiholinergiki lahko delujejo sinergistično z levodopo in zmanjšajo tremor, a kombinirana uporaba lahko poslabša nenormalne nehotne gibe. Antiholinergiki lahko zmanjšajo učinek levodope z upočasnitvijo njene absorpcije. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka zdravila Duodopa.

Zaviralci KOMT (tolkapon, entakapon)

Sočasna uporaba zaviralcev KOMT (katehol-O-metiltransferaze) in zdravila Duodopa lahko poveča biološko uporabnost levodope. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka zdravila Duodopa.

Druga zdravila

Antagonisti dopaminskih receptorjev (nekateri antipsihotiki, npr. fenotiazini, butirofenoni in risperidon, ter antiemetiki, npr. metoklopramid), benzodiazepini, izoniazid, fenitoin in papaverin lahko zmanjšajo terapevtski učinek levodope. Bolnike, ki hkrati z zdravilom Duodopa uporabljajo takšna zdravila, je treba natančno spremljati, da bi ugotovili slabšanje terapevtskega odziva.

Zdravilo Duodopa je mogoče uporabljati sočasno s priporočenim odmerkom zaviralca MAO, selektivnega za MAO tipa B (npr. selegilina). Odmerek zdravila Duodopa je morda potrebno znižati, ko se doda zaviralec MAO, selektiven za tip B.

Sočasna uporaba selegilina in levodope/karbidope je bila povezana z resno ortostatsko hipotenzijo.

Amantadin deluje sinergistično z levodopo in lahko poveča njene neželene učinke. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka zdravila Duodopa.

Simpatikomimetiki lahko povečajo neželene kardiovaskularne učinke levodope.

Levodopa v prebavilih tvori kelat z železom, kar zmanjša njeno absorpcijo.

Ker med levodopo in nekaterimi aminokislinami obstaja kompeticija, je lahko absorpcija levodope motena pri bolnikih, ki uživajo z beljakovinami bogato prehrano.

Učinek uporabe antacidov in zdravila Duodopa na biološko uporabnost levodope ni raziskan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi levodope/karbidope pri nosečnicah ni ali so le omejeni podatki. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila Duodopa ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi brez uporabe kontracepcije, v kolikor koristi za mater ne odtehtajo možnih tveganj za plod.

Dojenje

Levodopa in morda metaboliti levodope se izločajo v materino mleko. Obstajajo dokazi o zavrtju laktacije med zdravljenjem z levodopo.

Ali se karbidopa ali njeni metaboliti izločajo v materino mleko, ni znano. Študije na živalih so pokazale izločanje karbidope v mleku.

Ni dovolj informacij o učinkih levodope/karbidope in njunih metabolitov pri novorojenčkih/dojenčkih. Dojenje je potrebno prekiniti med zdravljenjem z zdravilom Duodopa.

Plodnost

V predkliničnih študijah samo s karbidopo ali samo z levodopo niso opazili neželenih učinkov na plodnost. Študije plodnosti na živalih niso bile izvedene s kombinacijo levodope in karbidope.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Duodopa ima lahko velik vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Levodopa in karbidopa lahko povzročita omotico in ortostatsko hipotenzijo. Zato je med vožnjo in upravljanjem s stroji potrebna previdnost. Če bolnik med zdravljenjem z zdravilom Duodopa doživlja zaspanost in/ali obdobja nenadnega zapadanja v spanje, ne sme voziti in opravljati dejavnosti, pri katerih bi sebe ali druge izpostavil nevarnosti za resne poškodbe ali smrtne nevarnosti (npr. upravljanje s stroji). Dovoljene so šele, ko ponavljanje takšnih obdobij in zaspanost izgineta, glejte tudi poglavje 4.4.

4.8 Neželeni učinki

Z zdravilom povezani neželeni učinki, ki se pojavijo pogosto s sistemom Duodopa, vključujejo navzejo in diskinezijo.

Z napravo in postopkom povezani neželeni učinki, ki se pojavijo pogosto s sistemom Duodopa, vključujejo abdominalno bolečino, zapleti zaradi vstavitve naprave, prekomerna granulacija tkiva, eritem na mestu reza, pooperativne okužbe rane, izpad po postopku, bolečina med postopkom in reakcija na mestu postopka.

Večino od teh neželenih učinkov so poročali zgodaj v študijah, kot posledico postopka perkutane endoskopske gastrostomije in so se pojavili v prvih 28 dneh.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravlilu Duodopa

Varnost zdravila Duodopa so primerjali s standardno peroralno obliko levodope/karbidope (100 mg/25 mg) pri skupno 71 bolnikih z napredovano Parkinsonovo boleznijo, ki so sodelovali v randomizirani, dvojno slepi, dvojno zakriti, aktivno kontrolirani študiji s trajanjem 12 tednov. Dodatne informacije o varnosti so zbirali v odprti 12-mesečni študiji pri 354 bolnikih z napredovano Parkinsonovo boleznijo in v odprtih podaljšanih študijah.

Izvedli so analizo za bolnike, ki so prejeli zdravilo Duodopa v vseh študijah, ne glede na obliko študije (dvojno slepa ali odprta), da bi dobili povzetek z zdravilom povezanih neželenih učinkov. Izvedli so tudi analizo za bolnike, ki so prejeli zdravilo Duodopa ali placebo gel preko PEG-J, da bi dobili povzetek s postopkom in z napravo povezanih neželenih učinkov v vseh študijah, ne glede na obliko študije (dvojno slepa ali odprta).

Z zdravilom, s postopkom in z napravo povezani neželeni učinki, ki slonijo na pogostnosti iz uvajanja zdravljenja, ne glede na pripisano vzročnost, ter neželeni učinki, ki so bili opaženi med uporabo zdravila Duodopa po odobritvi, so prikazani v Preglednici 1.

Preglednica 1. Podatki o neželenih učinkih, ki so pridobljeni iz kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti ^a (≥ 1/10)	Pogosti ^a (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni ^b (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki ^b (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost iz obdobja trženja
Z zdravilom povezani neželeni učinki					
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe sečil				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija	levkopenija, trombocitopenija		
Bolezni imunskega sistema					anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšanje telesne mase	povečanje telesne mase, povišana raven aminokislin (povišana metilmalonska kislina), povišan homocistein v krvi, zmanjšan apetit, pomanjkanje vitamina B6, pomanjkanje vitamina B12			
Psihiatrične motnje	anksioznost, depresija, nespečnost	nenormalne sanje, agitacija, zmedeno stanje, halucinacije, impulzivno	zaključen samomor, demenca, dezorientacija, evforično	nenormalno razmišljanje	sindrom motene regulacije dopamina ^d

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti^a (≥ 1/10)	Pogosti^a (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni^b (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki^b (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost iz obdobja trženja
		obnašanje ^c , psihotične bolezni, napadi spanja, motnje spanja	razpoloženje, strah, povečan libido (glejte poglavje 4.4), nočne more, poskus samomora		
Bolezni živčevja	diskinezija, Parkinsonova bolezen	omotica, distonija, glavobol, hipoestezija, pojav „vklon izklon“, parestezija, polinevropatija, somnolence, sinkopa, tremor	ataksija, konvulzije, motnje hoje		
Očesne bolezni			glavkom zaprtega zakotja, blefarospazem, diplopija, optična ishemična nevropatija, zamegljen vid		
Srčne bolezni		nereden srčni utrip	palpitacije		
Žilne bolezni	ortostatska hipotenzija	hipertenzija, hipotenzija	flebitis		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja, bolečina v ušesih in grlu	bolečina v prsih, disfonija	nenormalno dihanje	
Bolezni prebavil	navzeja, zaprtje	napihnjenost trebuha, driska, suha usta, disgevizija, dispepsija, disfagija, flatulenca, bruhanje	hipersekreција slin	Bruksizem, razbarvanost slin, glosodinija, kolcanje	
Bolezni kože in podkožja		kontaktni dermatitis, hiperhidroza, periferni edemi, srbenje, izpuščaji	alopecija, eritem, urtikarija	razbarvanje znoja, maligni melanom (glejte poglavje 4.4)	

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti^a (≥ 1/10)	Pogosti^a (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni^b (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki^b (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost iz obdobja trženja
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični spazmi, bolečina v vratu			
Bolezni sečil		urinska inkontinenca, zastoj urina	kromaturija	priapizem	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, bolečina, astenija	splošno slabo počutje		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	padec				
Z napravo in s postopkom povezani neželeni učinki					
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba rane po operaciji	celulitis na mestu vstavka, okužba po postopku	ognojek po operaciji		sepsa
Bolezni prebavil	abdominalna bolečina	neugodje v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, peritonitis, pnevmoperitonej	bezoar (glejte poglavje 4.4), ishemični kolitis, ishemija v prebavilih, obstrukcija prebavil, invaginacija, pankreatitis, krvavitev v tankem črevesu, razjede v tankem črevesu, perforacija debelega črevesa		perforacija želodca, perforacija prebavil, ishemija v tankem črevesu, perforacija tankega črevesa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastalnega prostora		pljučnica / aspiracijska pljučnica			
Bolezni kože in podkožja	prekomerna granulacija tkiva				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zapleti pri vstavitvi naprave ^e	premik naprave, zamašitev naprave			

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti^a (≥ 1/10)	Pogosti^a (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni^b (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki^b (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost iz obdobja trženja
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri postopku	eritem na mestu reza, izpad po postopku, bolečina med postopkom, reakcija na mestu postopka	zapleti gastrointestinalne stome, bolečina na mestu reza, ileus po operaciji, zapleti po postopku, neugodje po postopku, krvavitve po postopku			

^a Neželjeni učinki, opaženi v kliničnih študijah. Pripisane pogostnosti izražajo pogostnosti neželenega učinka in jih je označil preiskovalec ne glede na pripisano vzročnost.

^b Neželjeni učinki, opaženi pri zdravlilu Duodopa, za katere ni na razpolago izračuna pogostnosti. Določene pogostnosti temeljijo na starih podatkih za peroralno levodopo/karbidopo.

^c Motnje kontrole impulzov: Pri bolnikih, ki so se zdravili z agonisti dopamina in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, vključno z zdravilom Duodopa, se lahko pojavi patološko igranje na srečo, povečan libido in hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje in nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno hranjenje (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

^d Sindrom motene regulacije dopamina (DDS) je zasvojenost, opažena pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z levodopo/karbidopo. Prizadeti bolniki kažejo kompulziven vzorec dopaminergične napačne uporabe zdravil nad odmerki, ki so primerni za nadzor motoričnih simptomov, kar lahko v nekaterih primerih povzroči hude diskinezije (glejte tudi poglavje 4.4).

^e Zaplet pri vstavitvi naprave je bil pogosto poročan neželeni učinek tako za nazojejunalno sondo kot za PEG-J. O tem neželenem učinku so poročali skupaj z 1 ali več od naslednjih neželenih učinkov za nazojejunalno sondo: bolečina v ušesih in grlu, napihnjena trebuha, bolečina v trebuhu, neugodje v trebuhu, bolečina, draženje grla, poškodba v prebavilih, krvavitev v požiralniku, anksioznost, otežkočeno požiranje in bruhanje. Za PEG-J so o tem neželenem učinku poročali skupaj z 1 ali več od naslednjih neželenih učinkov: bolečina v trebuhu, neugodje v trebuhu, napihnjena trebuha, flatulenca ali pnevmoperitonej. Drugi neresni neželeni učinki, o katerih so poročali skupaj z zapletom pri vstavitvi naprave, so vključevali neugodje v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, razjede v dvanajstniku, krvavitve razjed v dvanajstniku, erozivni duodenitis, erozivni gastritis, krvavitev v prebavilih, peritonitis, pnevmoperitonej in razjede v tankem črevesu.

Premik intestinalne sonde nazaj v želodec ali zamašitev naprave vodi v ponovni pojav motoričnih nihanj.

Naslednje neželene učinke (navedene po MedDRA poimenovanju) so opazili pri peroralni levodopi/karbidopi in bi se lahko pojavili pri zdravlilu Duodopa:

Preglednica 2. Neželjeni učinki, opaženi pri peroralni levodopi/karbidopi

Organski sistem po MedDRA	Redki (≥1/10 000 do <1/1 000)	Zelo redki (<1/10 000)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	hemolitična anemija	agranulocitoza
Bolezni živčevja	trizmus nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.4)	
Očesne bolezni	Hornerjev sindrom midriaza	

	okulogirične krize	
Bolezni kože in podkožja	Angioedem Henoch- Schönleinova purpura	

Laboratorijske vrednosti: Med zdravljenjem z levodopo/karbidopo so bile opisane naslednje laboratorijske nepravilnosti, ki jih je zato treba upoštevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Duodopa: zvišanje sečnine, alkalne fosfataze, S-AST, S-ALT, LDH, bilirubina, krvnega sladkorja, kreatinina, sečne kisline in pozitivnega Coombsovega testa ter znižanje hemoglobina in hematokrita. Poročali so o levkocitih, bakterijah in krvi v urinu. Levodopa/karbidopa (in tako torej tudi zdravilo Duodopa) lahko povzroči lažno pozitiven izvid ketonov v urinu, testiranih s testnim lističem; ta reakcija se s prevretjem vzorca urina ne spremeni. Ob uporabi metod z glukozno oksidazo se lahko pojavijo lažno negativni rezultati glikozurije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: + 386 (0) 8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Najbolj izrazita klinična simptoma prevelikega odmerjanja levodope/karbidope sta distonija in diskinezija. Zgodnji znak prevelikega odmerjanja so lahko blefarospazmi.

Zdravljenje akutnega prevelikega odmerjanja zdravila Duodopa je na splošno enako kot zdravljenje akutnega prevelikega odmerjanja levodope. Vendar pa piridoksin ne vpliva na odpravo delovanja zdravila Duodopa. Uporabiti je treba elektrokardiografski nadzor in bolnika natančno spremljati glede motenj srčnega ritma; če je potrebno, je treba uporabiti ustrezno antiaritmčno terapijo. Upoštevati je treba možnost, da je bolnik skupaj z zdravilom Duodopa vzel še druga zdravila. Do zdaj ni opisanih izkušenj z dializo, zato njen pomen pri zdravljenju prevelikega odmerjanja ni znan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, levodopa in zaviralec dekarboksilaze. Oznaka ATC: N04BA02.

Mehanizem delovanja:

Zdravilo Duodopa je kombinacija levodope in karbidope (v razmerju 4:1) v gelu za neprekinjeno intestinalno infundiranje, namenjena uporabi pri napredovali Parkinsonovi bolezni s hudimi motoričnimi nihanji ter hiperkinezijo ali diskinezijo. Levodopa je presnovni prekurzor dopamina, ki po dekarboksilaciji v dopamin v možganih ublaži simptome Parkinsonove bolezni. Karbidopa, ki ne prehaja skozi krvnomožgansko pregrado, zavira zunajmožgansko dekarboksilacijo levodope, tako da ostane več levodope za prenos v možgane in pretvorbo v dopamin. Brez sočasne uporabe karbidope bi bila za želeni učinek potrebna veliko večja količina levodope. Intestinalna infuzija individualiziranih

odmerkov zdravila Duodopa vzdržuje plazemsko koncentracijo levodope v stanju ravnovesja znotraj individualnega terapevtskega okna.

Farmakodinamični učinki:

Intestinalna terapija z zdravilom Duodopa zmanjša motorična nihanja ter skrajša čas „izklopa“ pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, ki so veliko let jemali tablete levodope/zaviralca dekarboksilaze. Motorična nihanja ter hiperkinezija oz. diskinezija se zmanjšajo, ker plazemska koncentracija manj niha kot pri peroralni karbidopi/levodopi, kar omogoča zdravljenje znotraj ozkega terapevtskega okna. Terapevtski učinki na motorična nihanja ter hiperkinezijo oz. diskinezijo se pogosto pojavijo že prvi dan zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost: Učinkovitost zdravila Duodopa je bila potrjena v dveh identično načrtovanih 12-tedenskih, randomiziranih, dvojno slepih, dvojno zakritih, aktivno kontroliranih, multicentričnih študijah faze 3, s paralelnimi skupinami, ki sta ocenjevali učinkovitost, varnost in prenašanje zdravila Duodopa proti tabletam levodope/karbidope 100/25 mg. Študiji sta bili izvedeni pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, ki so bili odzivni na levodopo in so imeli stalna motorična nihanja kljub optimiziranemu zdravljenju s peroralno levodopo/karbidopo in drugimi razpoložljivimi zdravili za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Skupno sta vključevali 71 bolnikov. Rezultati teh dveh študij so bili združeni in izvedena je bila ena analiza.

Primarni cilj učinkovitosti, sprememba v normaliziranem času „izklopa“ (od začetka do konca študije), je temeljil na podatkih „Dnevnika Parkinsonove bolezni“ (Parkinson's Disease Diary[®]) z uporabo zadnjih opažanj, ki so prenesena pokazala statistično značilno srednjo razliko najmanjših kvadratov (least square = LS) v korist skupine, ki se je zdravila z zdravilom Duodopa (Preglednica 3).

Rezultati primarnega cilja so bili podprti z analizo „Mixed Model Repeated Measures“ (MMRM), ki je pregledala razliko od začetka do vsakega nadaljnjega obiska v študiji. Ta analiza časa „izklopa“ je pokazala statistično značilno večje izboljšanje v skupini, zdravljeni z zdravilom Duodopa, kot v skupini, zdravljeni s peroralno levodopo/karbidopo v 4. tednu, in to izboljšanje je bilo dokazano statistično značilno v 8., 10. in 12. tednu.

To izboljšanje v času „izklopa“ je bilo povezano s statistično značilno srednjo razliko najmanjših kvadratov od začetka študije pri povprečnem dnevnem normaliziranem času „vklopa“ brez težavne diskinezije med skupino, zdravljeno z zdravilom Duodopa in aktivno kontrolno skupino, na osnovi podatkov iz „Dnevnika Parkinsonove bolezni“. Začetne vrednosti so zbrali tri dni pred randomizacijo in po 28 dneh standardizacije peroralnega zdravljenja.

Preglednica 3. Sprememba od začetka do konca študije v času „izklopa“ in v času „vklopa“ brez težavne diskinezije

		Srednja začetna (SD) (ure)	Končna (SD) (ure)	Srednji najmanjši kvadrati (SE) spremembe (ure)	Srednji najmanjši kvadrati (SE) razlike (ure)	<i>P vrednost</i>
Zdravljena skupina	Št.					

Primarne meritve						
Čas „izklopa”				4,95		
Aktivna kontrola ^a	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
Sekundarne meritve						
Čas „vklopa” brez težavne diskinezije				9,92		
Aktivna kontrola	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

SD = standardna deviacija; SE = standardna napaka

^a. Aktivna kontrola, peroralne tablete levodopa/karbidopa 100/25 mg

Analize drugih sekundarnih ciljev učinkovitosti v hierarhičnem vrstnem redu testnih postopkov so pokazale statistično značilne rezultate za zdravilo Duodopa v primerjavi s peroralno levodopa/karbidopo za skupno oceno vprašalnika „Parkinson's Disease Questionnaire” (PDQ-39) (ocena kvalitete življenja pri Parkinsonovi bolezni), točke v „Clinical Global Impression” (CGI-I) in točke v „Unified Parkinson's Disease Rating Scale” (UPDRS) Del II (Aktivnosti vsakodnevnega življenja). Skupne točke v PDQ-39 so pokazale zmanjšanje za 10,9 točk od začetka do 12. tedna. Drugi sekundarni cilji, točke v UPDRS Del III, skupna ocena v EQ-5D in skupne točke v ZBI niso pokazali statistične značilnosti na osnovi hierarhije testnih postopkov.

Izvedena je bila odprta, enodelna, multicentrična študija faze 3 za oceno dolgoročne varnosti in prenašanja zdravila Duodopa preko 12 mesecev pri 354 bolnikih. Ciljna populacija so bili na levodopo odzivni bolniki z napredovalo Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi nihanji kljub optimiziranemu zdravljenju z razpoložljivimi zdravili za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Srednji dnevni normalizirani čas „izklopa” se je spremenil za -4,44 ure od začetka do konca študije (6,77 ur na začetku in 2,32 ure na koncu študije) z odgovarjajočim povečanjem časa „vklopa” za 4,8 ure brez diskinezije.

Izvedena je bila odprta, randomizirana, multicentrična študija faze 3 za oceno učinka zdravila Duodopa na diskinezijo v primerjavi z optimiziranim zdravljenjem (OMT – optimized medical treatment), ki je trajala 12 tednov in vključevala 61 bolnikov. Ciljna populacija so bili na levodopo odzivni bolniki z napredovalo Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi nihanji, ki jih optimizirano zdravljenje ni zadostno uravnavalo. Poleg tega je bil njihov izhodiščni skupni rezultat na lestvici UDysRS (Unified Dyskinesia Rating Scale) ≥ 30 . Sprememba v skupnem rezultatu na lestvici UDysRS (primarni cilj učinkovitosti) od začetka do 12. tedna je pokazala statistično značilno srednjo razliko najmanjših kvadratov (-15,05; $P < 0,0001$) v korist skupini, ki se je zdravila z zdravilom Duodopa, v primerjavi s skupino OMT. Analiza sekundarnih ciljev učinkovitosti s fiksnim zaporedjem testnih postopkov je pokazala statistično značilne rezultate v korist zdravila Duodopa v primerjavi z OMT za čas „vklopa” brez težavne diskinezije, merjenega z dnevnikom Parkinsonove bolezni, za skupno oceno vprašalnika „Parkinson's Disease Questionnaire-8” (PDQ-8), „Clinical Global Impression Change” (CGI-C) (točkovnik kliničnega globalnega vtisa o spremembah), točke v UPDRS Del II, in za čas „izklopa”, merjenega z dnevnikom Parkinsonove bolezni. Točke v UPDRS Del III niso dosegale statistično značilnih vrednosti.

Pediatrična populacija

Varnost zdravila Duodopa pri bolnikih pod 18. letom starosti ni bila ugotovljena in njegova uporaba pri bolnikih pod 18. letom starosti ni priporočljiva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

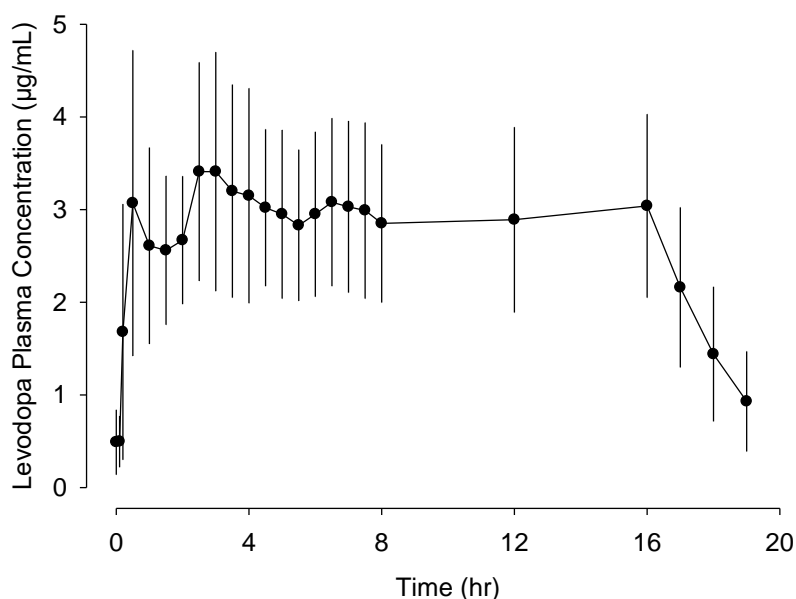
Aplikacija zdravila Duodopa poteka po vstavljeni sondi neposredno v dvanajstnik ali jejunum.

Levodopa se iz črevesa hitro in učinkovito absorbira z visokozmogljivostnim transportnim sistemom

za aminokislino. Absolutna biološka razpoložljivost levodope proti peroralnim levodopa/karbidopa tabletam s takojšnjim sproščanjem, o kateri so poročali, je 84-99%. Analiza navzkrižne študije farmakokinetike populacije je nakazala, da ima zdravilo Duodopa primerljivo biološko razpoložljivost levodope kot peroralne tablete levodopa/karbidopa (100/25 mg).

V študiji faze 1 je intrajejunalna administracija zdravila Duodopa hitro dosegla terapevtsko koncentracijo levodope v plazmi in je vzdrževala stalno koncentracijo levodope preko cele infuzije. Po končani infuziji je koncentracija levodope hitro padla (Slika 1). Spremenljivost plazemske koncentracije levodope znotraj preiskovanca, ki se je začela v 2. uri do 16. ure po začetku infuzije, je bila nizka (13%).

Slika 1. Plazemska koncentracija (srednja \pm standardna deviacija) proti časovnemu profilu levodope pri 16-urni infuziji zdravila Duodopa



V dvojno slepi, aktivno kontrolirani študiji faze 3 z zdravilom Duodopa je bila spremenljivost plazemske koncentracije levodopa znotraj preiskovanca nižja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Duodopa (21%), kot pri bolnikih, zdravljenih s peroralnimi tabletami levodopa/karbidopa 100/25 mg, obloženimi s kapsulo (67%).

Distribucija

Levodopa je uporabljena hkrati s karbidopo, zaviralcem dekarboksilaze, ki povečuje biološko uporabnost levodope in zmanjšuje njen očistek. Ob uporabi levodope z zaviralcem dekarboksilaze je njen očistek 0,3 l/uro/kg, njen volumen distribucije pa od 0,9 do 1,6 l/kg. Razmerje porazdelitve za levodopo med eritrocite in plazmo je približno 1. Vezava levodope na beljakovine v plazmi je zanemarljiva (okoli 10%-30%). Levodopa se transportira v možgane z mehanizmom prehajanja za velike nevtralne aminokislino.

Karbidopa se veže na plazemske proteine v približno 36%. Karbidopa ne prehaja krvno-možganske bariere.

Biotransformacija in eliminacija

Kadar se vnaša s karbidopo, je eliminacijski razpolovni čas levodope približno 1,5 ure. Levodopa se povsem eliminira s presnovo in nastali presnovki se izločijo predvsem v urinu. Znane so štiri poti presnove, toda levodopa se večinoma izloča preko presnove z dekarboksilazo aromatskih aminokislin (AAAD) in encimi katehol-O-metil-transferazo (KOMT). Drugi metabolni poti sta transaminacija in oksidacija. Dekarboksilacija levodope v dopamin z AAAD je glavna encimska pot, kadar se sočasno

ne vnese nobenega encimskega inhibitorja. Če je levodopa uporabljena hkrati s karbidopo, pride do zavrtja dekarboksilaze in glavna presnovna pot postane presnova s katehol-O-metiltransferazo (KOMT). Z O-metilacijo levodope s KOMT nastane 3-O-metildopa.

Karbidopa se presnovi v dva glavna presnovka (α -metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropionsko kislino in α -metil-3,4-dihidroksifenilpropionsko kislino). Ta dva presnovka se primarno izločata z urinom nespremenjena ali kot glukuronidna konjugata. Nespremenjena karbidopa predstavlja 30 % celokupnega izločanja z urinom. Eliminacijska razpolovna doba karbidope je približno 2 uri.

Razmerje farmakokinetika-farmakodinamika

Manjše nihanje koncentracije levodope v plazmi zmanjša nihanje terapevtskega odziva. Potrebni odmerek levodope se med bolniki z napredovalo Parkinsonovo boleznijo občutno razlikuje, zato je pomembno, da odmerek prilagodite individualno glede na klinični odziv. Pri zdravlilu Duodopa niso opazili, da bi se sčasoma pojavila toleranca.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij varnosti, farmakologije, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnih učinkov na reprodukcijo sta levodopa in kombinacija karbidopa/levodopa povzročili visceralne in skeletne malformacije pri kuncih.

Hidrazin je razgradni produkt karbidope. V študijah na živalih je hidrazin pokazal precejšnjo sistemsko toksičnost, zlasti pri inhalacijski izpostavljenosti. Te študije so pokazale, da je hidrazin hepatotoksičen, ima toksične učinke na osrednjem živčevju (čeprav to ni opisano po peroralnem zdravljenju), je genotoksičen in kancerogen (glejte tudi poglavje 4.4).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev karmelozat
Prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto zdravilo: 15 tednov.

Po odprtju: uporabite takoj. Zdravilo se lahko uporablja do 24 ur, ko je vzeto iz hladilnika. Vse neporabljeno zdravilo je treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C- 8 °C).

Kaseto shranjujte v zunanji ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnice in vsebina

Celotna količina 100 ml v PVC-vrečki v trdni zaščitni plastični kaseti.

Škatla s 7 kasetami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Kasete so samo za enkratno uporabo.

Odprte kasete ne smete uporabiti znova.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Prazne/porabljene kasete je treba vrniti v lekarno za uničenje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Dolenjska cesta 242c

1000 Ljubljana

Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/05/00514/001

9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.10.2005

Datum zadnjega podaljšanja: 11.11.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.10.2023