

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sadrži 20 mg levodope i 5 mg karbidope hidrata.
100 ml sadrži 2000 mg levodope i 500 mg karbidope hidrata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Intestinalni gel.

Bjelkasti do blago žuti gel.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje uznapredovale Parkinsonove bolesti kod koje postoji terapijski odgovor na levodopu, s teškim motoričkim fluktuacijama i hiperkinezijom ili diskinezijom, kada dostupne kombinacije lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti nisu dale zadovoljavajuće rezultate.

4.2 Doziranje i način primjene

Duodopa je gel za kontinuiranu intestinalnu primjenu. Za dugotrajnu primjenu, gel se mora primjenjivati izravno u duodenum ili u gornji dio jejunuma uz pomoć prijenosne pumpe, trajnom sondom (vanjska transabdominalna sonda i unutarnja intestinalna sonda) preko perkutane endoskopske gastrostome. Ako iz nekog razloga perkutana endoskopska gastrostoma nije prikladna, može se razmotriti radiološka priprema gastrojejunostome. Priprema transabdominalnog ulaza i prilagodbe doze moraju se provesti u suradnji s neurološkom klinikom.

Kako bi se utvrdilo reagira li bolesnik dobro na ovu metodu liječenja, treba se razmotriti privremena nazoduodenalna/nazojejunalna sonda prije postavljanja trajne perkutane endoskopske gastrostome s jejunalom sondom (PEG-J). U slučajevima gdje liječnik smatra da ova procjena nije potrebna, može se odustati od probne faze s nazojejunalnom sondom i direktno započeti liječenje postavljanjem PEG-J sonde. Dozu se mora prilagoditi kako bi se postigao optimalan klinički odgovor svakog bolesnika, produljujući funkcionalno "on" razdoblje tijekom dana smanjivanjem broja i trajanja "off" epizoda (bradikinezija) te skraćivanjem "on" razdoblja s onesposobljavajućom diskinezijom. Vidjeti preporuke u dijelu *Doziranje*.

Duodopa se u početku mora primjenjivati kao monoterapija. Ako su potrebni drugi lijekovi za Parkinsonovu bolest, mogu se uzimati istodobno. Za primjenu Duodope smije se koristiti samo CADD-legacy 1400 pumpa (s CE oznakom). *Priručnik s uputama za korištenje prijenosne pumpe dostavljen je zajedno s pumpom.*

Liječenje Duodopom preko trajne sonde može se prekinuti bilo kada, tako da se izvadi sonda i ostavi ranu da zacijeli. Liječenje je zatim potrebno nastaviti oralnim pripravcima koji sadrže levodopu/karbidopu.

Doziranje:

Ukupna dnevna doza Duodope sastoji se od tri zasebno prilagođene doze: jutarnja bolus doza, kontinuirana doza održavanja i dodatne bolus doze primjenjivane tijekom približno 16 sati. Liječenje se obično primjenjuje tijekom razdoblja dok je bolesnik budan. Ako je medicinski opravdano, Duodopa se može primjenjivati do najviše 24 sata.

Kazete s lijekom su samo za jednokratnu primjenu i ne smiju se koristiti duže od 24 sata, čak i ako u njima preostane lijeka. Otvorena kazeta ne smije se ponovno koristiti.

Do trenutka isteka vremena čuvanja lijeka, gel može postati žućkast. To ne utječe na koncentraciju lijeka ili liječenje.

Jutarnja doza: Jutarnja bolus doza se uz pomoć pumpe primjenjuje tako da se brzo postigne terapijska razina (unutar 10 - 30 minuta). Doza se mora odrediti na osnovi unosa levodope prethodnog jutra + volumena za punjenje sonde. Ukupna jutarnja doza obično iznosi 5 - 10 ml, što odgovara 100 - 200 mg levodope. Ukupna jutarnja doza ne smije prelaziti 15 ml (300 mg levodope).

Kontinuirana doza održavanja: Doza održavanja se titrira po 2 mg/sat (0,1 ml/sat). Dozu se mora izračunati prema unosu levodope tijekom prethodnog dana. Kada se prestanu uzimati dodatni lijekovi, dozu Duodope mora se prilagoditi. Kontinuirana doza održavanja je individualno prilagođena. Mora se održavati u rasponu od 1 - 10 ml/sat (20 - 200 mg levodope/sat), a obično iznosi 2 - 6 ml/sat (40 - 120 mg levodope/sat). Maksimalna preporučena dnevna doza iznosi 200 ml (vidjeti dio 4.4). U iznimnim su slučajevima potrebne više doze.

Primjer:

Dnevni unos levodope u obliku Duodope: 1640 mg/dan

Jutarnja bolus doza: 140 mg = 7 ml (isključujući volumen potreban da bi se popunila intestinalna sonda)

Kontinuirana doza održavanja: 1500 mg/dan

1500 mg/dan: 20 mg/ml = 75 ml Duodope dnevno

Unos se računa za razdoblje od 16 sati: 75 ml/16 sati = 4,7 ml/sat

Dodatne bolus doze: Daju se po potrebi, ako bolesnik tijekom dana postane hipokinetičan. Dodatnu dozu se mora individualno prilagođavati, obično je 0,5 - 2,0 ml. U rijetkim su slučajevima potrebne više doze. Ako je potrebno više od 5 dodatnih bolus doza tijekom dana, mora se povisiti dozu održavanja.

Nakon početnog određivanja doze, tijekom nekoliko tjedana mora se precizno titrirati jutarnju bolus dozu, dozu održavanja i dodatne bolus doze.

Praćenje liječenja: Iznenadno slabljenje terapijskog odgovora, s ponovnom pojavom motoričkih fluktuacija, mora pobuditi sumnju da se pomaknuo distalni dio sonde iz duodenuma/jejunuma u želudac. Položaj sonde mora se rendgenski odrediti te njezin kraj ponovno postaviti u duodenum/jejunum.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Duodope u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju uznapredovale Parkinsonove bolesti kod koje postoji terapijski odgovor na levodopu, s teškim motoričkim fluktuacijama i hiper-/diskinezijom.

Gerijatrijska populacija

Postoji značajno iskustvo primjene levodope/karbidope u starijih bolesnika. Doze za sve bolesnike, uključujući gerijatrijsku populaciju, određuju se individualno titracijom.

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Ne postoje ispitivanja o farmakokinetici karbidope i levodope kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

ili bubrega. Doziranje Duodope je individualizirano titracijom do optimalnog učinka (što odgovara individualno optimiziranoj plazmatskoj izloženosti levodopi i karbidopi). Stoga su potencijalni učinci oštećene funkcije jetre ili bubrega na izloženost levodopi i karbidopi indirektno uračunati u titraciju doze. Titracija doze se mora provesti s oprezom kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i jetre (vidjeti dio 4.4).

Prekid liječenja

Bolesnike, osobito ako primaju antipsihotike, mora se pažljivo pratiti u slučaju potrebe za naglim smanjenjem doze ili ako postane nužno prekinuti liječenje Duodopom (vidjeti dio 4.4).

U slučaju *suspektne ili dijagnosticirane* demencije sa sniženim pragom nastanka konfuzije, bolesnikovom pumpom smije rukovati samo zdravstveno osoblje ili njegovatelj.

Prije korištenja, kazetu se mora pričvrstiti za prijenosnu pumpu, a sustav spojiti na nazoduodenalnu sondu ili duodenalnu/jejunalnu sondu, u skladu s uputama.

4.3 Kontraindikacije

Duodopa je kontraindicirana kod bolesnika sa:

- preosjetljivošću na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- glaukomom uskog kuta
- teškim srčanim zatajenjem
- teškom srčanom aritmijom
- akutnim moždanim udarom
- neselektivni inhibitori monoaminooksidaze (MAO) i selektivni MAO inhibitori tipa A su kontraindicirani za primjenu s Duodopom. Najmanje dva tjedna prije započinjanja liječenja Duodopom mora se obustaviti primjena navedenih inhibitora. Duodopa se može primjenjivati istodobno s MAO inhibitorom selektivnim za MAO tipa B (npr. selegilinklorid), u dozi koju preporučuje njegov proizvođač (vidjeti dio 4.5).
- stanjima kod kojih su kontraindicirani adrenergici, npr. feokromocitom, hipertireoza i Cushingov sindrom.

Budući da levodopa može aktivirati maligni melanom, Duodopa se ne smije koristiti kod bolesnika sa sumnjivim nedijagnosticiranim kožnim lezijama ili melanomom u anamnezi.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nekoliko upozorenja i mjera opreza pri uporabi navedenih niže su generički za levodopu, te stoga vrijede i za Duodopu.

- Ne preporučuje se primjena Duodope u liječenju ekstrapiramidnih reakcija izazvanih lijekovima.
- Duodopa se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s teškom kardiovaskularnom ili plućnom bolešću, bronhalnom astmom, bubrežnom, jetrenom ili endokrinom bolešću, te s peptičkim ulkusom ili konvulzijama u anamnezi.
- Kod bolesnika s infarktom miokarda u anamnezi koji kao posljedicu imaju atrijske, nodalne ili ventrikularne aritmije, srčanu funkciju mora se pažljivo pratiti tijekom početnih prilagodbi doze.
- Sve bolesnike liječene Duodopom mora se pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja mentalnih promjena, depresije sa suicidalnim sklonostima i ostalih ozbiljnih mentalnih promjena. Bolesnike koji su imali ili imaju psihozu mora se liječiti s oprezom.
- Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni s antipsihoticima koji blokiraju dopaminske receptore, osobito s antagonistima D₂ receptora, a bolesnika se mora pažljivo pratiti radi otkrivanja nestanka terapijskog djelovanja ili pogoršanja simptoma parkinsonizma (vidjeti dio 4.5).
- Bolesnike s kroničnim glaukomom širokog kuta može se uz oprez liječiti Duodopom, uz uvjet da je intraokularni tlak dobro kontroliran, a bolesnik pažljivo praćen radi otkrivanja promjena intraokularnog tlaka.

- Duodopa može inducirati ortostatsku hipotenziju. Zbog toga se bolesnicima koji uzimaju druge lijekove koji mogu prouzročiti ortostatsku hipotenziju, Duodopa mora davati uz oprez (vidjeti dio 4.5).
- Levodopa je povezana sa somnolencijom i epizodama iznenadnog nastupa sna kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću, pa je zbog toga nužan oprez pri vožnji i rukovanju strojevima (vidjeti dio 4.7).
- Pri naglom prestanku primjene antiparkinsonika prijavljen je skup simptoma sličan malignom neuroleptičkom sindromu, uključujući mišićnu rigidnost, povišenu tjelesnu temperaturu, mentalne promjene (npr. agitacija, konfuzija, koma) i povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u serumu. Rabdomioliza zbog malignog neuroleptičkog sindroma ili teške diskinezije rijetko su primijećene kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Zbog toga se kod naglog smanjenja doze ili prekida primjene kombinacije levodope/karbidope, bolesnike mora pažljivo pratiti, osobito ako istodobno primaju antipsihotike. Maligni neuroleptički sindrom i rabdomioliza nisu prijavljeni u povezanosti s liječenjem Duodopom.
- Bolesnike se mora redovito pratiti zbog razvoja poremećaja kontrole nagona. Bolesnici i njihovi skrbnici moraju biti svjesni da se simptomi u ponašanju kod poremećaja kontrole nagona, kao što su patološko kockanje, pojačan libido i hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje, mogu javiti u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim lijekovima koji sadrže levodopu, uključujući Duodopu. Preporučuje se razmatranje liječenja ako se razviju takvi simptomi.
- Epidemiološka ispitivanja su pokazala da bolesnici s Parkinsonovom bolešću imaju viši rizik od razvoja melanoma nego opća populacija. Nije jasno je li povišen rizik zabilježen zbog Parkinsonove bolesti ili drugih faktora kao što je primjena lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti. Stoga se savjetuje da bolesnici i zdravstveni radnici redovno prate pojavu melanoma pri primjeni Duodope za bilo koju indikaciju. Idealno, odgovarajuće kvalificirane osobe (npr. dermatolozi) bi trebale raditi periodične preglede kože.
- Ako je potrebna opća anestezija, liječenje Duodopom može se nastaviti onoliko dugo koliko bolesnik smije primati tekućinu i lijekove na usta. Ako se liječenje privremeno mora prekinuti, Duodopa se u istoj dozi može nastaviti primjenjivati čim bude dopušten peroralan unos tekućine.
- Može biti potrebno smanjiti dozu Duodope kako bi se izbjegle diskinezije inducirane levodopom.
- Tijekom produljena liječenja Duodopom preporučuje se periodično kontrolirati jetrenu, hematopoetsku, kardiovaskularnu i bubrežnu funkciju.
- Duodopa sadrži hidrazin, razgradni produkt karbidope koji može biti genotoksičan i moguće kancerogen. Prosječna preporučena dnevna doza Duodope je 100 ml, koja sadrži 2 g levodope i 0,5 g karbidope. Maksimalna preporučena dnevna doza je 200 ml. To uključuje prosječnu izloženost hidrazinu do 4 mg/dan, s maksimumom od 8 mg/dan. Klinički značaj ove izloženosti hidrazinu nije poznat.
- Ako je bolesnik već imao operativne zahvate gornjeg dijela abdomena, može biti teškoća prilikom pripreme gastrostome ili jejunostome.
- U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su komplikacije koje uključuju apsces, bezoar, ileus, eroziju/čir na mjestu ugradnje, intestinalno krvarenje, intestinalnu ishemiju, intestinalnu opstrukciju, intestinalnu perforaciju, intususcepciju, pankreatitis, peritonitis, pneumoniju (uključujući aspiracijsku pneumoniju), pneumoperitoneum, infekciju rane nakon operacije i sepsu. Bezoari su zadržane nakupine neprobavljivih tvari (kao što su neprobavljiva vlakna povrća ili voća) u probavnom traktu. Većina bezoara nalazi se u želucu, ali mogu se naći i drugdje u probavnom traktu. Bezoar oko vrha jejunalne sonde može biti ishodišna točka za intestinalnu opstrukciju ili stvaranje intususcepcije. Bol u abdomenu može biti simptom gore navedenih komplikacija. Neki događaji mogu rezultirati ozbiljnim ishodima, kao što je operacija i/ili smrt. Bolesnike se mora savjetovati da obavijeste svog liječnika ako osjete bilo koji od simptoma povezanih s gore navedenim događajima.
- Zbog smanjene sposobnosti rukovanja sustavom (pumpa, spojevi sonde) može doći do komplikacija. U takvim slučajevima njegovatelj (npr. medicinska sestra, pomoćna medicinska sestra ili bliska rodbina) treba pomoći bolesniku.
- Iznenadno ili postupno pogoršanje bradikinezije može ukazivati na to da je iz bilo kojeg razloga

došlo do opstrukcije unutar sustava za primjenu lijeka, što treba biti ispitano.

- Sindrom poremećene regulacije dopamina (engl. *Dopamine Dysregulation Syndrome*, DDS) je poremećaj ovisnosti koji dovodi do prekomjerne primjene lijeka, a primijećen je u nekih bolesnika liječenih levodopom/karbidopom. Prije uvođenja liječenja bolesnike i njihove njegovatelje potrebno je upozoriti na mogući rizik od razvoja sindroma poremećene regulacije dopamina (vidjeti i dio 4.8).
- U bolesnika liječenih levodopom/karbidopom u obliku intestinalnog gela prijavljena je polineuropatija. Prije početka liječenja potrebno je ocijeniti ima li bolesnik polineuropatiju u anamnezi odnosno jesu li prisutni znakovi polineuropatije ili poznati faktori rizika te je tu ocjenu potrebno periodički ponavljati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s Duodopom. Sljedeće interakcije poznate su za generičku kombinaciju levodope/karbidope.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni Duodope sa sljedećim lijekovima:

Antihipertenzivi

Zabilježena je simptomatska posturalna hipotenzija kada je kombinacija levodope i inhibitora dekarboksilaze uvedena u terapiju bolesnika koji već primaju antihipertenzive. Može biti potrebno prilagoditi dozu antihipertenziva.

Antidepresivi

Bilo je rijetkih prijava nuspojava, uključujući hipertenziju i diskineziju, kao posljedice istodobne primjene tricikličkih antidepresiva i pripravaka karbidope/levodope.

Antikolinergici

Antikolinergici mogu djelovati sinergistički s levodopom u smanjenju tremora. Međutim, istodobna primjena može uzrokovati egzacerbaciju abnormalnih nevoljnih pokreta. Antikolinergici mogu smanjiti učinke levodope odgađajući njezinu apsorpciju. Može biti potrebno prilagoditi dozu Duodope.

COMT inhibitori (tolkapon, entekapon)

Istodobna primjena COMT (katehol-O-metil-transferaze) inhibitora i Duodope može povećati bioraspoloživost levodope. Može biti potrebno prilagoditi dozu Duodope.

Ostali lijekovi

Antagonisti dopaminskih receptora (neki antipsihotici, npr. fenotiazini, butirofenoni i risperidon, te antiemetici, npr. metoklopramid), benzodiazepini, izoniazid, fenitoin i papaverin mogu smanjiti terapijski učinak levodope. Bolesnike koji te lijekove uzimaju istodobno s Duodopom, potrebno je pažljivo motriti kako bi se uočio gubitak terapijskog odgovora.

Duodopa se može istodobno primjenjivati s preporučenom dozom MAO inhibitora selektivnim za MAO tipa B (npr. selegilinklorid). Možda će biti potrebno smanjiti dozu levodope kada se uvodi MAO inhibitor selektivan za tip B.

Istodobna primjena selegilina i levodope-karbidope povezana je s ozbiljnom ortostatskom hipotenzijom.

Amantadin ima sinergistički učinak s levodopom i može dovesti do porasta štetnih događaja povezanih s levodopom. Može biti potrebno prilagoditi dozu Duodope.

Simpatikomimetici mogu pojačati kardiovaskularne štetne događaje povezane s levodopom.

Levodopa u gastrointestinalnom traktu tvori kelate sa željezom, što dovodi do smanjene apsorpcije levodope.

S obzirom na to da se levodopa za apsorpciju natječe s određenim aminokiselinama, apsorpcija levodope može biti poremećena kod bolesnika koji su na režimu prehrane s visokim udjelom proteina.

Učinak istodobne primjene antacida i Duodope na bioraspoloživost levodope nije ispitivan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni levodope/karbidope u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti Duodopu tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju osim kada je korist za majku veća od mogućeg rizika za fetus.

Dojenje

Levodopa, a moguće i metaboliti levodope, izlučuju se u majčino mlijeko. Postoje dokazi da je laktacija potisnuta tijekom liječenja levodopom.

Nije poznato izlučuje li se karbidopa ili njezini metaboliti u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se karbidopa izlučuje u mlijeko životinja.

Nema dovoljno podataka o učincima levodope/karbidope i njihovih metabolita na novorođenčad/dojenčad. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja Duodopom.

Plodnost

Nisu zabilježeni štetni učinci na plodnost u nekliničkim ispitivanjima zasebno s karbidopom ili zasebno s levodopom. Ispitivanja plodnosti s kombinacijom levodope i karbidope nisu provedena kod životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Duodopa može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Levodopa i karbidopa mogu prouzročiti omaglicu i ortostatsku hipotenziju. Zbog toga je nužan oprez pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima. Bolesnike koji se liječe Duodopom i kod kojih se javljaju somnolencija i/ili iznenadne epizode spavanja mora se upozoriti da se suzdrže od vožnje i sudjelovanja u aktivnostima tijekom kojih, zbog smanjene pripravnosti, mogu sebe ili druge dovesti u rizik od ozbiljne ozljede ili smrti (npr. tijekom rukovanja strojevima), sve dok takve rekurentne epizode i somnolencija ne prestanu, vidjeti također dio 4.4.

4.8 Nuspojave

Nuspojave povezane s lijekom koje se često događaju s Duodopa sistemom uključuju mučninu i diskineziju.

Nuspojave povezane sa sustavom za primjenu lijeka ili postupkom koje se često događaju s Duodopa sistemom uključuju bol u abdomenu, komplikacije prilikom postavljanja sustava za primjenu lijeka, pretjeranu granulaciju tkiva, eritem na mjestu reza, infekciju rane nakon operacije, iscjedak nakon postupka, bol tijekom postupka i reakciju na mjestu primjene postupka.

Većina ovih nuspojava zabilježena je rano u ispitivanjima, nastavno na postupak perkutane endoskopske gastrostome i dogodila se tijekom prvih 28 dana.

Nuspojave zabilježene s Duodopom

Sigurnost Duodope uspoređivana je sa standardnim oralnim oblikom levodope/karbidope (100 mg/25 mg) kod ukupno 71 bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću koji su sudjelovali

u randomiziranom, dvostruko slijepom, s dvostrukim placebom, aktivno kontroliranom ispitivanju koje je trajalo 12 tjedana. Dodatne sigurnosne informacije prikupljene su u otvorenom 12-mjesečnom ispitivanju na 354 bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću i u otvorenim nastavcima ispitivanja.

Analiza je obuhvatila bolesnike koji su dobivali Duodopu u svim ispitivanjima, bez obzira na dizajn ispitivanja (dvostruko slijepa ili otvorena) kako bi se dobio pregled nuspojava na lijek. Druga analiza obuhvatila je bolesnike koji su primali Duodopu ili placebo gel kroz PEG-J sondu kako bi se dobio pregled nuspojava povezanih s postupkom i sustavom za primjenu lijeka u svim ispitivanjima, bez obzira na dizajn ispitivanja (dvostruko slijepa ili otvorena).

Nuspojave povezane s primjenom lijeka, postupkom i sustavom za primjenu lijeka na temelju učestalosti pojavljivanja tijekom liječenja bez obzira na uzrok te nuspojave zabilježene nakon stavljanja Duodope u promet, navedene su u Tablici 1.

Tablica 1. Podaci o nuspojavama iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ^a (≥1/10)	Često ^a (≥1/100 i <1/10)	Manje često ^b (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko ^b (≥1/10 000 i <1/1000)	Učestalost nepoznata Nakon stavljanja u promet
Nuspojave povezane s lijekom					
Infekcije i infestacije	infekcije mokraćnog sustava				
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija	leukopenija, trombocitopenija		
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	gubitak težine	porast težine, povišene razine aminokiselina (povišena metilmalonična kiselina), povišen homocistein u krvi, smanjen apetit, nedostatak vitamina B6, nedostatak vitamina B12			
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost, depresija, nesanica	abnormalni snovi, agitacija, stanje konfuzije, halucinacije, impulzivno ponašanje ^c , psihotični poremećaj, iznenadni nastup sna, poremećaj spavanja	samoubojstvo, demencija, dezorijentacija, euforija, strah, pojačan libido (vidjeti dio 4.4), noćne more, pokušaj samoubojstva	abnormalne misli	sindrom poremećene regulacije dopamina ^d
Poremećaji živčanog	diskinezije, Parkinsonova	omaglica, distonija,	ataksija, konvulzije,		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često^a (≥1/10)	Često^a (≥1/100 i <1/10)	Manje često^b (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko^b (≥1/10 000 i <1/1000)	Učestalost nepoznata Nakon stavljanja u promet
sustava	bolest	glavobolja, hipoestezija, "on-off" epizode, parestezija, polineuropatija, somnolencija, sinkopa, tremor	poremećaji hoda		
Poremećaji oka			glaukom uskog kuta, blefarospazam, diplopija, optička ishemijska neuropatija, zamagljen vid		
Srčani poremećaji		neppravilna srčana frekvencija	palpitacije		
Krvožilni poremećaji	ortostatska hipotenzija	hipertenzija, hipotenzija	flebitis		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja		dispneja, orofaringealna bol	bol u prsištu, disfonija	abnormalno disanje	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, konstipacija	abdominalna distenzija, dijareja, suha usta, disgeuzija, dispepsija, disfagija, flatulencija, povraćanje	prekomjerno slinjenje	bruksizam, promjena boje sline, glosodinija, štucavica	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		kontaktni dermatitis, hiperhidroza, periferni edem, pruritus, osip	alopecija, eritem, urtikarija	promjena boje znoja, maligni melanom (vidjeti dio 4.4),	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićni spazmi, bol u vratu			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		urinarna inkontinencija, retencija urina	kromaturija	prijapizam	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, bol, astenija	malaksalost		
Ozljede, trovanja i proceduralne	pad				

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ^a (≥1/10)	Često ^a (≥1/100 i <1/10)	Manje često ^b (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko ^b (≥1/10 000 i <1/1000)	Učestalost nepoznata Nakon stavljanja u promet
komplikacije					
Nuspojave povezane s postupkom i sustavom za primjenu lijeka					
Infekcije i infestacije	infekcije rane nakon operacije	celulitis na mjestu reza, infekcija nakon postupka	apsces nakon operacije		sepsa
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu	nelagoda u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, peritonitis, pneumoperitoneum	bezoari (vidjeti dio 4.4), ishemijski kolitis, gastrointestinalna ishemija, gastrointestinalna opstrukcija, intususcepcija, pankreatitis, krvarenje u tankom crijevu, čir u tankom crijevu, perforacija debelog crijeva		gastroična perforacija, gastrointestinalna perforacija, ishemija tankog crijeva, perforacija tankog crijeva
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		pneumonija / aspiracijska pneumonija			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	prekomjerna granulacija tkiva				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	komplikacije postavljanja sustava za primjenu lijeka ^c	pomicanje sustava za primjenu lijeka, okluzija sustava za primjenu lijeka			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	eritem na mjestu reza, iscjedak nakon postupka, bol tijekom postupka, reakcija na mjestu postupka	komplikacije s gastrointestinalnom stomom, bol na mjestu reza, post operativni ileus, komplikacije nakon postupka, nelagoda nakon postupka, krvarenje nakon postupka			

^a Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima. Dodijeljene učestalosti odražavaju učestalost štetnih događaja neovisno o uzročno-posljedičnoj povezanosti određenoj od strane ispitivača

^b Nuspojave zabilježene s Duodopom za koje nije dostupna procjena učestalosti. Dodijeljene učestalosti temelje se na podacima o oralnoj levodopi/karbidopi iz prethodnih ispitivanja

^c Poremećaji kontrole nagona: patološko kockanje, pojačan libido i hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje mogu se javiti u bolesnika koji su liječeni agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim lijekovima koji sadrže levodopu, uključujući Duodopu (vidjeti dio 4.4. Posebna

upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

^d Sindrom poremećene regulacije dopamina je poremećaj ovisnosti primijećen u nekih bolesnika liječenih levodopom/karbidopom. Pogođeni bolesnici pokazuju kompulzivni obrazac pogrešne primjene dopaminergičkih lijekova u dozama većima od onih dovoljnih za kontrolu motoričkih simptoma, što u nekim slučajevima može dovesti do teških diskinezija (vidjeti i dio 4.4).

^e Komplikacija prilikom postavljanja sustava za primjenu lijeka bila je često prijavljena nuspojava za obje vrste sonda, nazojunalnu i PEG-J. Ova nuspojava bila je prijavljena zajedno s jednom ili više od sljedećih nuspojava za nazojunalnu sondu: orofaringealna bol, abdominalna distenzija, bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu, bol, iritacija grla, gastrointestinalna ozljeda, ezofagealno krvarenje, anksioznost, disfagija i povraćanje. Za PEG-J, ova nuspojava bila je prijavljena zajedno s jednom ili više sljedećih nuspojava: bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu, abdominalna distenzija, flatulencija ili pneumoperitoneum. Ostale nuspojave koje nisu bile ozbiljne i koje su prijavljene zajedno s komplikacijama postavljanja sustava za primjenu lijeka uključivale su nelagodu u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, čir na dvanaesniku, krvarenje čira na dvanaesniku, erozivni duodenitis, erozivni gastritis, gastrointestinalno krvarenje, peritonitis, pneumoperitoneum, čir na tankom crijevu.

Pomicanje intestinalne sonde nazad u želudac ili opstrukcija unutar sustava za primjenu lijeka dovodi do ponovnog pojavljivanja motoričkih fluktuacija.

Sljedeće dodatne nuspojave (navedene u MedDRA preporučenim pojmovima) su zabilježene s oralnom levodopom/karbidopom, a mogu se dogoditi i s Duodopom:

Tablica 2. Nuspojave zabilježene s oralnom levodopom/karbidopom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (≤1/10 000)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	hemolitička anemija	agranulocitoza
Poremećaji živčanog sustava	trizmus neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji oka	Hornerov sindrom midrijaza okulogirijska kriza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem Henoch-Schönleinova purpura	

Laboratorijske vrijednosti: Prijavljene su sljedeće abnormalnosti laboratorijskih vrijednosti tijekom liječenja levodopom/karbidopom, pa ih je potrebno imati na umu za vrijeme liječenja Duodopom: povišene vrijednosti ureje, alkalne fosfataze, S-AST, S-ALT, LDH, bilirubina, šećera u krvi, kreatinina, mokraćne kiseline i pozitivan Coombsov test te snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Prijavljene su i leukociturija, bakteriurija i hematurija.

Levodopa/karbidopa, pa tako i Duodopa, može izazvati lažno pozitivnu reakciju ako se za određivanje ketona u urinu koristi test-traka; ta reakcija nije promijenjena kuhanjem uzorka urina. Može doći do lažno negativnog rezultata pri testiranju glikozurije metodom glukoza oksidaze.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Najistaknutiji klinički simptomi predoziranja levodopom/karbidopom su distonija i diskinezija. Blefarospazam može biti rani znak predoziranja.

Liječenje akutnog predoziranja Duodopom u principu je jednako kao i kod akutnog predoziranja

levodopom. Međutim, piridoksin nema učinka na poništenje djelovanja Duodope. Bolesnika se mora elektrokardiografski pratiti i pažljivo motriti zbog pojave srčanih aritmija; ako je potrebno, treba primijeniti odgovarajući antiaritmik. Mora se uzeti u obzir mogućnost da je bolesnik uz Duodopu uzeo i druge lijekove. Do danas nema iskustva s dijalizom, stoga je nepoznata vrijednost takvog liječenja predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiparkinsonici. Levodopa i inhibitor dekarboksilaze
ATK oznaka: N04BA02.

Mehanizam djelovanja

Duodopa je kombinacija levodope i karbidope (omjer 4 : 1) u gelu za kontinuiranu intestinalnu infuziju kod uznapredovale Parkinsonove bolesti s teškim motoričkim fluktuacijama i hiper-/diskinezijom. Levodopa je metabolički prekursor dopamina koji olakšava simptome Parkinsonove bolesti nakon dekarboksilacije do dopamina u mozgu. Karbidopa, koja ne prolazi krvno-moždanu barijeru, inhibira izvanmoždanu dekarboksilaciju levodope, što znači da je veća količina levodope dostupna za transport do mozga i transformaciju u dopamin. Kad se ne bi istodobno primjenjivala karbidopa, bile bi potrebne znatno veće količine levodope za postizanje željenog učinka. Intestinalna infuzija individualiziranih doza Duodope održava stalne koncentracije levodope u plazmi unutar individualnog terapijskog raspona.

Farmakodinamički učinci

Intestinalno liječenje Duodopom smanjuje motoričke fluktuacije i smanjuje "off" razdoblje kod bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću koji su mnogo godina liječeni tabletama levodope/inhibitora dekarboksilaze. Motoričke fluktuacije i hiper-/diskinezije smanjene su zbog manje varijabilne koncentracije u plazmi u odnosu na oralnu levodopu/karbidopu što omogućava liječenje unutar uskog terapijskog raspona. Terapijski učinci na motoričke fluktuacije i hiper-/diskinezije obično se postižu tijekom prvog dana liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost Duodope potvrđena je u dva identično dizajnirana 12-tjedna, randomizirana, dvostruko slijepa, s dvostrukim placebom, aktivno kontrolirana, multicentrična ispitivanja faze 3 s paralelnim skupinama, u kojima se ocjenjivala djelotvornost, sigurnost i podnošljivost Duodope u odnosu na levodopa/karbidopa 100/25 mg tablete. Ispitivanja su provedena na ukupno 71 bolesniku s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću, kod kojih postoji terapijski odgovor na levodopu i koji imaju perzistentne motoričke fluktuacije unatoč optimiziranom liječenju oralnom levodopom/karbidopom i drugim dostupnim antiparkinsonicima. Rezultati oba ispitivanja su udruženi i provedena je jedna analiza.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost – promjena normaliziranog „off“ razdoblja (od početne do krajnje točke ispitivanja) prema podacima iz Dnevnika Parkinsonove bolesti[®] na temelju prijenosa posljednje opažene vrijednosti – pokazao je statistički značajnu srednju vrijednost razlike izračunate metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS) u korist skupine liječene Duodopom (Tablica 3).

Rezultati primarnih ishoda podržani su MMRM (engl. *Mixed Model Repeated Measures*) analizom koja ispituje promjene od početne točke ispitivanja do svake sljedeće posjete nakon početne točke u ispitivanju. Analiza „off“ razdoblja pokazala je statistički značajno poboljšanje Duodopom liječene skupine u odnosu na skupinu liječenu oralnom levodopom/karbidopom u 4. tjednu te se to poboljšanje pokazalo statistički značajnim u 8., 10. i 12. tjednu.

Temeljeno na podacima iz Dnevnika Parkinsonove bolesti[®] navedena je promjena u „off“ razdoblju bila povezana sa statistički značajnom LS srednjom vrijednosti razlike od početne točke u prosječnom dnevnom normaliziranom „on“ razdoblju bez diskinezije koja uzrokuje poteškoće između Duodopom

liječene skupine i aktivne kontrolne skupine. Vrijednosti u početnoj točki prikupljene su tri dana prije randomizacije i nakon 28 dana standardizacije oralne terapije.

Tablica 3 Promjena „off“ razdoblja i „on“ razdoblja bez diskinezije koja uzrokuje poteškoće od početne do krajnje točke ispitivanja

Liječena skupina	N	Srednja vrijednost u početnoj točki ispitivanja (SD) (sati)	Krajnja točka ispitivanja (SD) (sati)	LS srednja vrijednost (SE) promjene (sati)	LS srednja vrijednost (SE) razlike (sati)	P vrijednost
Primarna mjera ishoda						
"Off" razdoblje						
Aktivna kontrolna skupina ^a	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
Duodopa	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
Sekundarna mjera ishoda						
"On" razdoblje bez diskinezije koja uzrokuje poteškoće						
Aktivna kontrolna skupina	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Duodopa	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059

SD = standardna devijacija; SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška

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

Analize drugih sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost u skladu s hijerarhijskom procedurom testiranja pokazale su statistički značajne rezultate za Duodopu u usporedbi sa skupinom koja je uzimala oralnu levodopu/karbidopu za sažetak indeksa Upitnika o Parkinsonovoj bolesti (engl. *Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) Summary Index*) (indeks kvalitete života povezane s Parkinsonovom bolešću [engl. *index Parkinson's disease-related quality of life*]), ocjenu CGI-I (engl. *Clinical Global Impression*) i ocjenu dijela II (svakodnevne aktivnosti, engl. *Activities of Daily Living, ADL*) UPDRS ljestvice (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*). Sažetak PDQ-39 indeksa u dvanaestom tjednu pokazao je pad vrijednosti za 10,9 bodova od početka ispitivanja do 12. tjedna. Druge sekundarne mjere ishoda, ocjena dijela III UPDRS ljestvice, sažetak EQ-5D indeksa i ukupan rezultat ZBI, nisu postigli statističku značajnost na temelju hijerarhijske procedure testiranja.

Kako bi se ocijenila dugoročna sigurnost i podnošljivost Duodope, provedeno je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 3 s jednom skupinom u trajanju od 12 mjeseci, koje je obuhvatilo 354 bolesnika. Ciljana populacija bili su bolesnici kod kojih postoji terapijski odgovor na levodopu s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću i motoričkim fluktuacijama unatoč optimiziranom liječenju dostupnim lijekovima za Parkinsonovu bolest. Prosječno dnevno normalizirano trajanje „off“ razdoblja promijenilo se za -4,44 sata od početne do krajnje točke ispitivanja (6,77 sati u početnoj točki i 2,32 sata u krajnjoj točki ispitivanja) s odgovarajućim povećanjem od 4,8 sati u „On“ razdoblju bez diskinezije.

Kako bi se ocijenio učinak Duodope na diskineziju u usporedbi s optimiziranim medicinskim liječenjem, provedeno je otvoreno, randomizirano, multicentrično ispitivanje faze 3 u trajanju od 12 tjedana, koje je obuhvatilo 61 bolesnika. Ciljana populacija bili su bolesnici kod kojih postoji terapijski odgovor na levodopu s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću i motoričkim fluktuacijama koje nisu odgovarajuće kontrolirane optimiziranim medicinskim liječenjem te s početnim ukupnim rezultatom prema UDysRS ljestvici (engl. *Unified Dyskinesia Rating Scale*) ≥ 30 . Promjena u ukupnom rezultatu prema UDysRS ljestvici (primarna mjera ishoda za djelotvornost) od početka ispitivanja do 12. tjedna

pokazala je statistički značajnu LS srednju vrijednost razlike (-15,05; $P < 0,0001$) u korist skupine liječene Duodopom u usporedbi sa skupinom koja je primala optimizirano medicinsko liječenje. Analiza sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost pomoću postupka testiranja s fiksnim redoslijedom (engl. *fixed sequence testing procedure*) pokazala je statistički značajne rezultate u korist Duodope u usporedbi s optimiziranim medicinskim liječenjem za „on“ razdoblje bez diskinezije koja uzrokuje poteškoće mjereno prema Dnevniku Parkinsonove bolesti, za sažetak indeksa Upitnika o Parkinsonovoj bolesti-8 (engl. *Parkinson's Disease Questionnaire-8, PDQ-8*), ocjenu CGI-C (engl. *Clinical Global Impression Change*), ocjenu dijela II UPDRS ljestvice i za „off“ razdoblje mjereno prema Dnevniku Parkinsonove bolesti. Ocjena dijela III UPDRS ljestvice nije postigla statističku značajnost.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost Duodope u bolesnika ispod 18 godina starosti nije ustanovljena i primjena Duodope u bolesnika ispod 18 godina starosti se ne preporučuje.

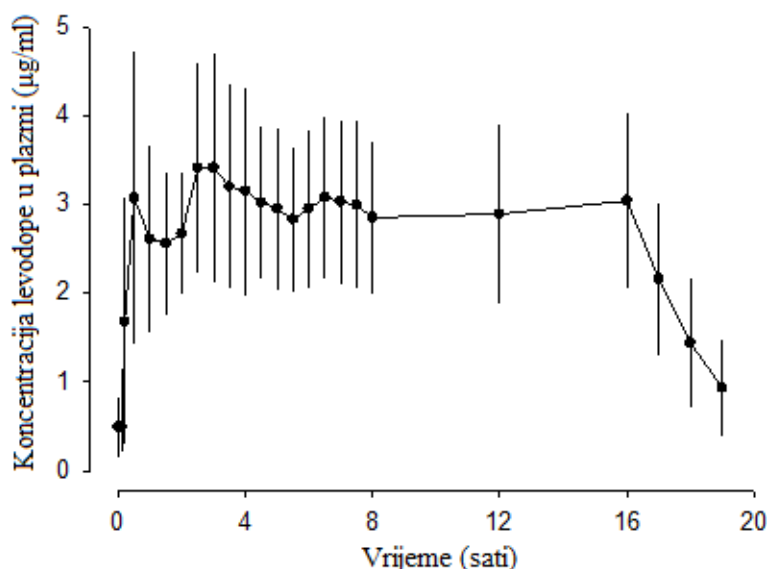
5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Duodopa se primjenjuje preko umetnute sonde izravno u duodenum ili jejunum. Levodopa se brzo i učinkovito apsorbira iz crijeva transportnim sustavom za aminokiseline velikog kapaciteta. Apsolutna bioraspoloživost levodope iz oralnih levodopa/karbidopa tableta s trenutnim otpuštanjem je 84-99%. Unakrsna farmakokinetička analiza populacije pokazala je da Duodopa ima usporedivu bioraspoloživost s oralnim tabletama levodope/karbidope (100/25 mg).

U ispitivanju faze 1 intrajejunalnom primjenom Duodope brzo su postignute terapijske razine levodope u plazmi te održavane konstante razine levodope tijekom infuzije. Nakon završetka infuzije razina levodope naglo je pala (Slika 1). Intraindividualna varijabilnost koncentracije levodope u plazmi od 2. do 16. sata nakon početka infuzije bila je niska (13%).

Slika 1. Koncentracije u plazmi (srednja vrijednost \pm standardna devijacija) naspram vremenskog profila levodope sa 16- satnom infuzijom Duodope



U dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju faze 3 s Duodopom, intraindividualna varijabilnost koncentracije levodope u plazmi bila je niža za bolesnike liječene Duodopom (21%) u odnosu na bolesnike liječene oralnim levodopa/karbidopa 100/25 mg inkapsuliranim tabletama (67%).

Distribucija

Levodopa se primjenjuje istodobno s karbidopom, inhibitorom dekarboksilaze, koja povećava bioraspoloživost i smanjuje klirens levodope. Klirens i volumen raspodjele levodope su 0,3 l/sat/kg, odnosno 0,9 – 1,6 l/kg, kada se daje zajedno s inhibitorom dekarboksilaze. Omjer raspodjele levodope između eritrocita i plazme iznosi otprilike 1. Vežanje levodope na proteine plazme je zanemarivo (oko 10% -30%). Levodopa se u mozak prenosi mehanizmom nosača za velike neutralne aminokiseline.

Približno 36% karbidope veže se za proteine plazme. Karbidopa ne prolazi krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija i eliminacija

Kada se primjenjuje s karbidopom, poluvrijeme eliminacije levodope je oko 1,5 sata. Levodopa se potpuno metabolizira, a metaboliti se izlučuju uglavnom u urin. Poznata su četiri metabolička puta, no levodopa se uglavnom izlučuje putem metabolizma s enzimima dekarboksilaza aromatičnih aminokiselina (engl. *aromatic amino acid decarboxylase*, AAAD) i katekol-O-metil transferaza (COMT). Ostali putevi metabolizma su transaminacija i oksidacija. Dekarboksilacija levodope do dopamina preko AAAD je glavni enzimatski put kada se primjenjuje bez inhibitora enzima. Kad se levodopa primjenjuje istodobno s karbidopom, inhibiran je enzim dekarboksilaza, pa je dominantni metabolički put preko katehol-O-metil transferaze (COMT). O-metilacijom levodope preko COMT nastaje 3-O-metildopa.

Karbidopa se metabolizira na dva glavna metabolita (α -metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropioničku kiselinu i α -metil-3,4-dihidroksifenilpropionatnu kiselinu). Ta dva metabolita se primarno eliminiraju nepromijenjeni urinom ili kao glukuronidirani konjugati. Nepromijenjena karbidopa čini 30% ukupne urinarne ekskrecije. Poluvrijeme eliminacije karbidope iznosi otprilike 2 sata.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Smanjenje fluktuacije plazmatskih koncentracija levodope smanjuje fluktuaciju terapijskog odgovora. Kod uznapredovale Parkinsonove bolesti potrebna doza levodope značajno oscilira, pa je važno individualno prilagoditi dozu u skladu s kliničkim odgovorom. Tijekom liječenja Duodopom nije primijećen razvoj tolerancije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosti, farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti. Tijekom ispitivanja reproduktivne toksičnosti, i levodopa i kombinacija karbidope/levodope prouzročile su visceralne i koštane malformacije kod kunića.

Hidrazin je razgradni produkt karbidope. U ispitivanjima na životinjama pokazala se značajna sistemska toksičnost hidrazina, pogotovo prilikom izloženosti inhalacijom. Ova ispitivanja su pokazala da je hidrazin hepatotoksičan, toksičan prema SŽS-u (iako nije opisano nakon oralne primjene), genotoksičan i kancerogen (vidjeti dio 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

karmelozanatrij
voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Neotvoren: 15 tjedana.

Nakon otvaranja: odmah upotrijebiti. Nakon što se izvadi iz hladnjaka lijek se mora upotrijebiti unutar 24 sata. Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C).

Kazetu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ukupna količina od 100 ml gela u PVC vrećici, u tvrdoj plastičnoj kazeti za zaštitu, kutija sa sedam kazeta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kazete su samo za jednokratnu uporabu.

Otvorena kazeta ne smije se ponovno koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Prazne/iskorištene kazete trebaju biti vraćene u ljekarnu radi uništavanja.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie d.o.o.
Strojarska cesta 20
10000 Zagreb
Republika Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-753613005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. listopada 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. svibnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27.10.2023.