

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml intestinalgel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 20 mg levodopa og 5 mg karbidopamonohydrat.
100 ml inneholder 2000 mg levodopa og 500 mg karbidopamonohydrat.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Intestinalgel.

«Off-white» til svakt gul gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av fremskreden levodopafølsom Parkinsons sykdom med uttalte motoriske fluktuasjoner og hyperkinesi eller dyskinesi når andre tilgjengelige kombinasjoner av legemidler mot Parkinsons sykdom ikke har gitt tilfredsstillende resultater.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Duodopa er en gel til kontinuerlig intestinal administrering. Ved langtidsadministrering bør gelen administreres med en bærbar pumpe direkte inn i duodenum eller øvre jejunum, ved hjelp av en permanent sonde via perkutan endoskopisk gastrostomi med en ytre transabdominal sonde og en indre intestinal sonde. Alternativt kan en radiologisk gastrojejunostomi vurderes hvis perkutan endoskopisk gastrostomi av en eller annen grunn ikke er egnet. Etablering av den transabdominale tilgang og dosejusteringer skal gjøres i samarbeid med en nevrologiklinikk.

En midlertidig nasoduodenal/nasojejunale sonde bør vurderes for å avgjøre om pasienten responderer positivt på denne behandlingsmetoden før en permanent perkutan endoskopisk gastrostomi med jejunale sonde (PEG-J) settes inn. I tilfeller der legen mener denne vurderingen ikke er nødvendig, kan man avstå fra den nasojejunale prøveperioden og behandling startes direkte med plassering av PEG-J. Dosen bør justeres individuelt til optimal klinisk respons for den enkelte pasient, som innebærer maksimering av funksjonell «On»-tid i løpet av dagen og ved å minimere antall og varighet av «Off»-episoder (bradykinesi) og minimering av «On»-tid med invalidiserende dyskinesi. Se anbefalinger under *Dosering*.

Duodopa bør i starten gis som monoterapi. Ved behov kan andre legemidler mot Parkinsons sykdom tas samtidig. Til administrering av Duodopa skal kun CADD-Legacy 1400 pumpe (CE-merket) brukes. *En manual med instruksjoner for bruk av den bærbare pumpen leveres sammen med pumpen.*

Behandling med Duodopa med permanent sonde kan avbrytes når som helst ved å trekke ut sonden og la såret gro. Behandling bør deretter fortsette med orale legemidler inkludert levodopa/karbidopa.

Dosering:

Den totale døgndosen av Duodopa består av tre individuelt innstilte doser: bolusdose om morgenen, kontinuerlig vedlikeholdsdose og ekstra bolusdoser administrert i løpet av ca. 16 timer. Behandling administreres vanligvis i løpet av tidsrommet hvor pasienten er våken. Dersom medisinsk begrunnet kan Duodopa administreres i opptil 24 timer.

Legemiddelkassetten er kun til engangsbruk og bør ikke brukes i mer enn 24 timer, selv om det er noe legemiddel igjen. Bruk ikke en åpnet kassett på nytt.

På slutten av lagringstiden kan gelen bli svakt gul. Dette påvirker ikke legemiddelkonsentrasjonen eller behandlingen.

Morgendose: Bolusdosen om morgenen administreres med pumpen for raskt å komme opp i terapeutisk dosenivå (innen 10-30 minutter). Dosen skal baseres på pasientens tidligere morgeninntak av levodopa + volumet til å fylle sonden. Total morgendose er vanligvis 5-10 ml, tilsvarende 100-200 mg levodopa. Total morgendose bør ikke overskride 15 ml (300 mg levodopa).

Kontinuerlig vedlikeholdsdose: Vedlikeholdsdosen er justerbar i trinn på 2 mg/time (0,1 ml/time). Dosen beregnes ut fra pasientens tidligere daglige inntak av levodopa. Dersom tilleggsmedisiner seponeres bør Duodopadosen justeres. Den kontinuerlige vedlikeholdsdosen tilpasses individuelt. Den bør holdes i intervallet 1-10 ml/time (20-200 mg levodopa/time) og er vanligvis 2-6 ml/time (40-120 mg levodopa/time). Maksimal anbefalt daglig dose er 200 ml (se pkt. 4.4). I svært sjeldne tilfeller kan en høyere dose være nødvendig.

Eksempel:

Daglig inntak av levodopa som Duodopa: 1640 mg/døgn

Bolusdose om morgenen: 140 mg = 7 ml (ekskludert volum til å fylle intestinalsonden)

Kontinuerlig vedlikeholdsdose: 1500 mg/døgn

1500 mg/døgn: 20 mg/ml = 75 ml Duodopa per døgn

Inntaket beregnes over 16 timer: 75 ml/16 timer = 4,7 ml/time.

Ekstra bolusdoser: Gis ved behov hvis pasienten blir hypokinetisk i løpet av dagen. Ekstradosen tilpasses individuelt, vanligvis 0,5-2,0 ml. I sjeldne tilfeller kan en høyere dose være nødvendig. Dersom behovet for ekstra bolusdoser overstiger 5 ganger per dag bør vedlikeholdsdosen økes.

Etter innledende doseinnstilling bør bolusdosen om morgenen, vedlikeholdsdosen og ekstra bolusdoser finjusteres over noen få uker.

Behandlingskontroll: Plutselig redusert behandlingsrespons med tilbakefall av motoriske fluktuasjoner skal gi mistanke om at den distale delen av sonden er blitt forskjøvet fra duodenum/jejunum inn i ventrikkelen. Sondens plassering bør kontrolleres med røntgen, og sondespissen føres tilbake til duodenum/jejunum.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Duodopa i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen fremskreden levodopafølsom Parkinsons sykdom med uttalte motoriske fluktuasjoner og hyper-/dyskinesi.

Geriatrisk populasjon

Det foreligger betydelig erfaring med bruk av levodopa/karbidopa hos eldre pasienter. Dosering for alle pasienter inkludert geriatrisk populasjon tilpasses individuelt ved titrering.

Nedsatt nyre-/leverfunksjon

Det finnes ingen farmakokinetiske studier av karbidopa og levodopa hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Dosering med Duodopa er individualisert ved titrering til optimal effekt (som tilsvarer individuelt optimalisert levodopa og karbidopa plasmaeksposering). Derfor er de potensielle effektene av nedsatt lever- eller nyrefunksjon fra eksponering av levodopa og karbidopa indirekte tatt høyde for i dosetitreringen. Dosetitrering bør gjennomføres med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- og leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Behandlingsavbrudd

Pasienter bør overvåkes nøye når en brå reduksjon av dosen er påkrevd eller dersom det blir nødvendig å seponere behandling med Duodopa, spesielt hvis pasienten får antipsykotika (se pkt. 4.4).

Ved *mistenkt eller diagnostisert* demens med nedsatt forvirringsterskel bør pasientens pumpe kun håndteres av pleiere eller en omsorgsperson.

Når en kassett skal tas i bruk, skal den festes til den bærbare pumpen og systemet kobles til nasoduodenalsonden eller duodenal/jejunal sonden for administrering, i henhold til gitte instruksjoner.

4.3 Kontraindikasjoner

Duodopa er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- trangvinkelglaukom
- alvorlig hjertesvikt
- alvorlig hjertearytmi
- akutt slag
- ikke-selektive MAO-hemmere og selektive MAO-A-hemmere er kontraindisert for bruk sammen med Duodopa. Disse hemmerene må seponeres minst 2 uker før oppstart av behandling med Duodopa. Duodopa kan gis samtidig med produsentens anbefalte dose av en selektiv MAO-B-hemmer (f.eks., selegilin HCl) (se pkt. 4.5).
- tilstander hvor adrenergika er kontraindisert, f.eks. feokromocytom, hypertyreose og Cushings syndrom.

Siden levodopa kan aktivere malignt melanom, bør ikke Duodopa brukes hos pasienter med mistenkt udiagnostisert hudlesjon eller tidligere melanom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Flere av advarslene og forsiktighetsreglene er generiske for levodopa, og derfor også for Duodopa.

- Duodopa anbefales ikke til behandling av legemiddelinduserte ekstrapyramidale reaksjoner.
- Duodopabehandling bør administreres med forsiktighet til pasienter med alvorlige kardiovaskulære sykdommer eller lungesykdommer, bronkialastma, nyre-, lever- eller endokrin sykdom eller anamnese med magesår eller kramper.
- Hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt som fortsatt har atrieknute- eller ventrikulære arytmier, bør hjertefunksjon kontrolleres spesielt nøye i perioden med innledende dosejusteringer.
- Alle pasienter behandlet med Duodopa bør kontrolleres nøye for utvikling av mentale forandringer, depresjon med selvmordstendenser og andre alvorlige mentale forandringer. Pasienter med tidligere eller nåværende psykose bør behandles med forsiktighet.
- Samtidig administrering av antipsykotika med dopaminreseptor-blokkerende egenskaper, spesielt D₂-reseptorantagonister, bør foretas med forsiktighet og pasienten observeres nøye for avtagende antiparkinsoneseffekt eller forverring av parkinsonsymptomer, se pkt. 4.5.
- Pasienter med kronisk åpenvinkelglaukom kan behandles med Duodopa med forsiktighet, forutsatt at det intraokulære trykket er velregulert og pasienten kontrolleres nøye for endringer i intraokulært trykk.
- Duodopa kan indusere ortostatisk hypotensjon. Duodopa bør derfor gis med forsiktighet til pasienter som tar andre legemidler som kan gi ortostatisk hypotensjon, se pkt. 4.5.
- Levodopa har vært forbundet med søvnighet og plutselig innsettende søvn hos pasienter med Parkinsons sykdom, og det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner (se pkt. 4.7).
- Et symptomkompleks som ligner malignt nevroleptikasyndrom, inkludert muskelstivhet, økt kroppstemperatur, mentale forandringer (f.eks. agitasjon, forvirring, koma) og økt serumkreatinfosfokinase, er rapportert ved brå seponering av antiparkinsonmidler. Rabdomyolyse sekundært til malignt nevroleptikasyndrom eller alvorlige dyskinesier er observert i sjeldne tilfeller hos pasienter med Parkinsons sykdom. Pasienter bør derfor observeres nøye når dosen av levodopa/karbidopakombinasjoner brått reduseres eller seponeres, spesielt hvis pasienten får

antipsykotika. Verken malignt nevroleptikasyndrom eller rabdomyolyse er rapportert i forbindelse med Duodopa.

- Pasienter bør regelmessig kontrolleres for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner bør gjøres oppmerksom på at adferdssymptomer på impulskontrollforstyrrelser som patologisk spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk av penger eller innkjøp, overspising og tvangsmessig spising kan opptre hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister og/eller annen dopaminerg behandling som inneholder levodopa, slik som Duodopa. Dersom pasienten utvikler slike symptomer bør behandlingen revurderes.
- Epidemiologiske studier har vist at pasienter med Parkinson har en høyere risiko for å utvikle melanom enn den generelle befolkningen. Det er uklart om den økte risikoen som er observert skyldes Parkinson eller andre faktorer, som f.eks. legemidler som brukes til å behandle Parkinson. Pasienter og omsorgsytere bør derfor rådes til å se etter melanomer regelmessig ved bruk av Duodopa for alle indikasjonene. Ideelt sett bør det utføres periodiske hudundersøkelser av kvalifiserte personer (f.eks. av dermatolog).
- Ved behov for generell anestesi kan behandling med Duodopa fortsette så lenge pasienten kan innta væske og legemidler peroralt. Dersom behandlingen må avbrytes midlertidig kan Duodopa i samme dose som før påbegynnes så snart peroralt inntak av væske er tillatt.
- Det kan være nødvendig å nedjustere dosen av Duodopa for å unngå levodopainduerte dyskinesier.
- Regelmessig kontroll av lever-, hematopoietisk-, kardiovaskulær- og nyrefunksjon anbefales ved langvarig behandling med Duodopa.
- Duodopa inneholder hydrazin, et nedbrytningsprodukt av karbidopa som kan være gentoksisk og mulig karsinogent. Den gjennomsnittlige anbefalte daglige dosen av Duodopa er 100 ml, inneholdende 2 g levodopa og 0,5 g karbidopa. Maksimal anbefalt daglig dose er 200 ml. Dette inkluderer hydrazin på opptil en gjennomsnittlig eksponering på 4 mg / dag, med maksimalt 8 mg / dag. Den kliniske betydningen av denne hydrazin eksponeringen er ikke kjent.
- Tidligere kirurgi i øvre del av abdomen kan medføre vansker med legging av gastrostomi eller jejunostomi.
- Rapporterte komplikasjoner observert etter markedsføring og i kliniske studier inkluderer abscess, besoar, ileus, erosjon/sår på implantasjonsstedet, intestinal blødning, intestinal iskemi, intestinal obstruksjon, intestinal perforasjon, tarminvaginasjon, pankreatitt, peritonitt, pneumoni (inkludert aspirasjonspneumoni), pneumoperitoneum, postoperativ sårinfeksjon og sepsis. Besoar er en sammenklumping av ufordøyelig materiale (som f.eks. ufordøyelig fiber i grønnsaker eller frukt) i tarmkanalen som ikke blir skilt ut. De fleste besoar befinner seg i magen, men besoar kan oppstå andre steder i tarmkanalen. En besoar samlet rundt enden av den jejunale sonden kan fungere som en leder for intestinal obstruksjon eller dannelse av tarminvaginasjon. Abdominale smerter kan være symptom på ovennevnte komplikasjoner. Noen tilfeller kan være alvorlige og resultere i operasjon og/eller død. Pasienter bør rådes til å informere lege hvis de opplever noen av symptomene knyttet til ovennevnte hendelser.
- Nedsatt evne til å håndtere systemet (pumpe, sondekoblinger) kan medføre komplikasjoner. Hos slike pasienter bør en omsorgsperson (f.eks. sykepleier, hjelpepleier eller nær slektning) hjelpe pasienten.
- En plutselig eller gradvis forverring av bradykinesi kan indikere en blokkering i sondesystemet av en eller annen årsak og må sjekkes.
- Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en vanedannende lidelse som resulterer i overdreven bruk av legemidlet, og ses hos noen pasienter som behandles med levodopa/karbidopa. Før behandling startes opp, bør pasienter og omsorgspersoner advares om den potensielle risikoen for å utvikle DDS (se også pkt. 4.8).
- Polynevropati er blitt rapportert hos pasienter behandlet med levodopa/karbidopa intestinalgel. Før behandlingen startes bør pasienter evalueres for historie med eller symptomer på polynevropati og kjente risikofaktorer, og deretter regelmessig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Duodopa. Følgende interaksjoner er kjent fra den generiske kombinasjonen levodopa/karbidopa.

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig administrering av Duodopa og følgende legemidler:

Antihypertensiva

Symptomatisk postural hypotensjon har forekommet når kombinasjoner av levodopa og en dekarboksylasehemmer legges til behandlingen hos pasienter som allerede får antihypertensiva. Dosejustering for antihypertensiva kan være nødvendig.

Antidepressiva

Det har vært sjeldne rapporter om bivirkninger, inkludert hypertensjon og dyskinesi, som følge av samtidig administrering av trisykliske antidepressiva og levodopa/karbidopa legemidler.

Antikolinergika

Antikolinergika kan virke synergistisk med levodopa og redusere tremor. Kombinert bruk kan imidlertid forverre unormale ufrivillige bevegelser. Antikolinergika kan redusere effektene av levodopa ved å forsinke dets absorpsjon. En justering av Duodopadosen kan være nødvendig.

COMT-hemmere (tolkapon, entakapon)

Samtidig bruk av COMT (katekol-O-metyltransferase)-hemmere og Duodopa kan øke biotilgjengeligheten av levodopa. En dosejustering av Duodopa kan være nødvendig.

Andre legemidler

Dopaminreseptorantagonister (noen antipsykotika, f.eks. fentiaziner, butyrofenoner og risperidon og antiemetika, f.eks. metoklopramid), benzodiazepiner, isoniazid, fenytoin og papaverin kan redusere levodopas terapeutiske effekt. Pasienter som tar slike legemidler sammen med Duodopa bør observeres nøye for tap av terapeutisk respons.

Duodopa kan tas samtidig med anbefalt dose av MAO-hemmere som er selektive for MAO-B (f.eks. selegilin-HCl). Det kan være nødvendig å redusere dosen av levodopa når en selektiv MAO-B-hemmer blir lagt til behandlingen.

Samtidig bruk av selegilin og levodopa-karbidopa har vært forbundet med alvorlig ortostatisk hypotensjon.

Amantadin har synergistisk effekt med levodopa og kan øke levodoparelaterte bivirkninger. En dosejustering av Duodopa kan være nødvendig.

Sympatomimetika kan øke kardiovaskulære bivirkninger relatert til levodopa.

Levodopa danner chelater med jern i gastrointestinaltraktus som medfører redusert absorpsjon av levodopa.

Da levodopa konkurrerer med visse aminosyrer kan absorpsjon av levodopa påvirkes hos pasienter som står på en proteinrik diett.

Påvirkningen på biotilgjengeligheten av levodopa ved administrering av antacida og Duodopa er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen eller begrenset mengde data på bruk av levodopa/karbidopa hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Duodopa er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon, med mindre fordelene for moren oppveier den mulige risikoen for fosteret.

Amming

Levodopa og muligens metabolitter av levodopa utskilles i morsmelk hos mennesker. Det er holdepunkter for at laktasjonen reduseres under behandling med levodopa.

Det er ukjent om karbidopa og/eller dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av karbidopa i morsmelk.

Det finnes ikke tilstrekkelig data på effektene av levodopa/karbidopa og deres metabolitter hos nyfødte/spedbarn. Amming bør avsluttes ved behandling med Duodopa.

Fertilitet

Ingen bivirkninger på fertilitet er observert i prekliniske studier med karbidopa eller levodopa alene. Fertilitetsstudier hos dyr er ikke utført med kombinasjonen av levodopa og karbidopa.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Duodopa kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Levodopa og karbidopa kan gi svimmelhet og ortostatisk hypotensjon. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner. Pasienter som behandles med Duodopa og opplever søvnighet og/eller plutselige søvnanfall må rådes til å avstå fra å kjøre bil eller delta i aktiviteter hvor nedsatt oppmerksomhet kan utsette dem, eller andre, for risiko for alvorlig skade eller død (f.eks. bruk av maskiner) til slike tilbakevendende anfall og søvnighet har opphørt, se også pkt. 4.4.

4.8 Bivirkninger

Legemiddelrelaterte bivirkninger som forekommer hyppig med Duodopa-systemet inkluderer kvalme og dyskinesi.

Sondeutstyr- og inngrepsrelaterte bivirkninger som forekommer hyppig ved Duodopa-systemet inkluderer abdominale smerter, komplikasjoner ved innsetting av sondeutstyret, overflødig granulasjonsvev, erytem på innsettelsesstedet, postoperativ sårinfeksjon, postoperativ væsking, inngrepssmerter og reaksjon på inngrepsstedet.

De fleste av disse bivirkningene ble rapportert tidlig i studiene, etter perkutan endoskopisk gastrostomi inngrep og forekom i løpet av de første 28 dagene.

Uønskede hendelser rapportert med Duodopa

Sikkerheten til Duodopa ble sammenlignet med standard oral formulering av levodopa/karbidopa (100 mg/25 mg) hos totalt 71 pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom som deltok i en randomisert, dobbeltblindet, «dobbel-dummy» studie med aktiv kontroll som varte i 12 uker. Ytterligere sikkerhetsinformasjon ble samlet i en åpen, 12-måneders studie med 354 pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom og åpne forlengelsesstudier.

En analyse ble utført av pasienter som fikk Duodopa i alle studiene, uavhengig av studiedesign (dobbelblindet eller åpen) for å muliggjøre et sammendrag av legemiddelrelaterte bivirkninger. En annen analyse ble utført av pasienter som fikk Duodopa eller placebo intestinalgel via PEG-J for å muliggjøre et sammendrag av inngrepsrelaterte og sondeutstysrelaterte bivirkninger i alle studiene, uavhengig av studiedesign (dobbelblindet eller åpen).

Legemiddel, inngreps- og sondeutstysrelaterte bivirkninger basert på frekvens av behandlingsutløste episoder, uavhengig av angitt kausalitet, i tillegg til bivirkninger identifisert etter markedsføring av Duodopa, er presentert i tabell 1.

Tabell 1 Bivirkningsdata fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige^a (≥ 1/10)	Vanlige^a (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige^b (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne^b (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Legemiddelrelaterte bivirkninger					
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjoner				
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Leukopeni, trombocytopeni		
Forstyrrelser i immun-systemet					Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Vekttap	Vektøkning, økt nivå av aminosyrer (økning i metylmalon-syre), økt homocystein i blodet, redusert appetitt, vitamin B6 mangel, vitamin B12 mangel			
Psykiatriske lidelser	Angst, depresjon, søvnløshet	Unormale drømmer, agitasjon, desorientering, hallusinasjon, impulsiv adferd ^c , psykotisk lidelse, søvnanfall, søvnforstyrrelser	Gjennomført selvmord, demens, desorientering, eufori, frykt, økt libido (se pkt. 4.4), mareritt, selvmordsforsøk	Unormale tanker	Dopaminergt dysregulerings-syndrom ^d
Nevrologiske sykdommer	Dyskinesi, Parkinsons sykdom	Svimmelhet, dystoni, hodepine, hypoestesi, «on and off» fenomen, parestesi, polynevropati, søvnighet, synkope, tremor	Ataksi, kramper, gangforstyrrelse		
Øyesykdommer			Trangvinkel-glaukom, blefarospasme,		

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige ^a (≥ 1/10)	Vanlige ^a (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige ^b (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne ^b (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
			dobbeltsyn, iskemisk optisk nevropati, tåkesyn		
Hjerte- sykdommer		Uregelmessige hjerteslag	Palpitasjoner		
Karsykdommer	Ortostatisk hypotensjon	Hypertensjon, hypotensjon	Flebitt		
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum		Dyspné, orofaryngeale smerter	Brystsmerter, dysfoni	Unormal respirasjon	
Gastro- intestinale sykdommer	Kvalme, forstoppelse	Abdominal distensjon, diaré, munntørrhet, dysgeusi, dyspepsi, dysfagi, flatulens, oppkast	Økt spytsekresjon	Bruksisme, misfarget spytt, glossodynii, hikke	
Hud- og underhuds- sykdommer		Kontakt- dermatitt, hyperhidrose, perifert ødem, pruritus, utslett	Alopesi, erytem, urtikaria	Misfarget svette, malignt melanom (se pkt. 4.4)	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer, nakkesmerter			
Sykdommer i nyre og urinveier		Inkontinens, urinretensjon	Kromaturi	Priapisme	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet		Fatigue, smerter, asteni,	Malaise		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Fall				
Sondeutstyr- og inngrepsrelaterte bivirkninger					
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Postoperativ sårinfeksjon	Cellulitt på innsettelses- stedet, postoperativ infeksjon	Postoperativ abscess		Sepsis
Gastro- intestinale sykdommer	Abdominale smerter	Abdominal ubehag, smerter i øvre abdomen, peritonitt, pneumo-	Besoar (se pkt. 4.4), iskemisk kolitt, gastrointestinal iskemi, gastrointestinal		Mage- perforasjon, gastro-intestinal perforasjon, iskemi i tynntarmen,

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige^a (≥ 1/10)	Vanlige^a (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige^b (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne^b (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
		peritoneum	obstruksjon, tarm- invaginasjon, pankreatitt, blødning i tynntarmen, sår i tynntarmen, perforasjon i tykktarmen		perforasjon i tynntarmen
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum		Pneumoni/ aspirasjonspneu moni			
Hud- og underhuds- sykdommer	Overflødig granulasjons- vev				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons stedet	Komplikasjoner ved innsetting av sondeutstyret ^e	Dislokasjon av sondeutstyret, blokkering av sondeutstyret			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Erytem på innsettelses- stedet, postoperativ væsking, inngrepssmerter, reaksjon på inngrepsstedet	Gastrointestinal stomi- komplikasjon, smerter på innsettelses- stedet, postoperativ ileus, postoperativ komplikasjon, postoperativ ubehag, postoperativ blødning			

^a Bivirkninger sett i kliniske studier. Angitte frekvenser reflekterer bivirkningsfrekvenser og er uavhengig av kausalitet utpekt av utprøver.

^b Bivirkninger sett med Duodopa hvor estimer av frekvenser ikke var tilgjengelige. Angitte frekvenser er basert på historiske data for oral levodopa/karbidopa.

^c Impulskontrollforstyrrelser: Patologisk spillavhengighet, økt libido og hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk av penger eller innkjøp, overspising og tvangsmessig spising kan opptre hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister og/eller annen dopaminerg behandling som inneholder levodopa, slik som Duodopa (se pkt. 4.4 'Advarsler og forsiktighetsregler').

^d Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en vanedannende lidelse som ses hos noen pasienter som behandles med levodopa/karbidopa. Berørte pasienter viser et tvangsmessig mønster av dopaminrelatert legemidelmisbruk med doser høyere enn det som er tilstrekkelig for å kontrollere motoriske symptomer, noe som i noen tilfeller kan føre til alvorlige dyskinesier (se også pkt. 4.4).

^e Komplikasjoner ved innsetting av sondeutstyret var en vanlig bivirkning som ble rapportert for både nasojejunal sonde og PEG-J. Bivirkningen ble rapportert samtidig med 1 eller flere av følgende bivirkninger for den nasojejunale sonden: orofaryngeale smerter, abdominal distensjon, abdominale smerter, abdominal ubehag, smerter, irritasjon i halsen, gastrointestinal skade, øsofageal blødning, angst, dysfagi og oppkast. For PEG-J ble denne bivirkningen rapportert samtidig med 1 eller flere av følgende bivirkninger: abdominal smerter, abdominal ubehag, abdominal distensjon, flatulens eller pneumoperitoneum. Andre ikke alvorlige bivirkninger som ble rapportert samtidig med komplikasjon ved innsetting av sondeutstyret inkluderte abdominal ubehag, smerter i

øvre abdomen, duodenalsår, blødning i duodenalsår, eroderende duodenitt, eroderende gastritt, gastrointestinal blødning, peritonitt, pneumoperitoneum, sår i tynntarmen.

Dislokasjon av den intestinale sonden, bakover inn i magen, eller blokkering av sondeutstyret fører til at motoriske fluktuasjoner dukker opp igjen.

Følgende bivirkninger (listet opp ihht. MedDRA's foretrukne terminologi), er i tillegg sett ved oral levodopa/karbidopa og kan forekomme med Duodopa:

Tabell 2 Bivirkninger sett ved oral levodopa/karbidopa

MedDRA organklasse-system	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Hemolytisk anemi	Agranulocytose
Nevrologiske sykdommer	Trismus, malignt nevroleptikasyndrom (se pkt. 4.4)	
Øyesykdommer	Horners syndrom, Mydriasis, Okulogyre kriser	
Hud- og underhudssykdommer	Angioødem, Henoch-Schönlein purpura	

Laboratorieverdier: Følgende laboratoriefunn er rapportert ved levodopa/karbidopabehandling og bør derfor tas hensyn til ved behandling av pasienter med Duodopa: forhøyet ureanitrogen, alkaliske fosfataser, S-AST, S-ALT, LDH, bilirubin, blodsukker, kreatinin, urinsyre og positiv Coombs test, og redusert hemoglobin og hematokritt. Leukocytter, bakterier og blod i urinen er rapportert. Levodopa/karbidopa, og dermed Duodopa, kan gi falskt positivt resultat ved bruk av dipstick for ketonuri, og denne reaksjonen påvirkes ikke av koking av urinprøven. Bruk av glukoseoksidasetoder kan gi falske negative resultater for glukosuri.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

De mest uttalte kliniske symptomene ved en overdosering med levodopa/karbidopa er dystoni og dyskinesi. Blefarospasme kan være et tidlig tegn på overdosering.

Behandling av en akutt overdosering med Duodopa er vanligvis den samme som for en akutt overdosering med levodopa, men pyridoksin har ingen effekt på reversering av Duodopas virkning. Elektrokardiografisk overvåking bør brukes, pasienten bør observeres nøye for utvikling av hjertearytmier, og ved behov bør det gis antiarytmibehandling. Muligheten for at pasienten har tatt andre legemidler sammen med Duodopa bør vurderes. Hittil er det ikke rapportert om erfaring med dialyse, og dets nytte ved behandling av overdosering er derfor ukjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Dopaminerge midler, levodopa og dekarboksylasehemmer, ATC-kode: N04B A02.

Virkningsmekanisme

Duodopa er en kombinasjon av levodopa og karbidopa (forhold 4:1) i en gel til kontinuerlig intestinal infusjon ved fremskreden Parkinsons sykdom med uttalte motoriske fluktuasjoner og hyper-/dyskinesier. Levodopa er en metabolsk forløper til dopamin som lindrer symptomer ved Parkinsons sykdom etter dekarboksylering til dopamin i hjernen. Karbidopa som ikke passerer blod-hjernebarrieren, hemmer ekstracerebral dekarboksylering av levodopa, noe som medfører at en større mengde levodopa blir tilgjengelig for transport til hjernen og omdanning til dopamin. Uten samtidig administrering av karbidopa ville langt større mengder levodopa være nødvendig for å oppnå ønsket effekt. Intestinal infusjon med individuelt tilpassede doser Duodopa opprettholder plasmakonsentrasjonen av levodopa på jevne nivåer innenfor de individuelle terapeutiske vinduer.

Farmakodynamiske effekter

Intestinal behandling med Duodopa reduserer de motoriske fluktuasjonene og minsker «Off»-tiden hos pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom som har fått tablettbehandling med levodopa/dekarboksyrasehemmer i mange år. De motoriske fluktuasjoner og hyper-/dyskinesier reduseres på grunn av mindre variable plasmakonsentrasjoner enn oral levodopa/karbidopa, som muliggjør behandling i et smalt terapeutisk vindu. Terapeutiske effekter på motoriske fluktuasjoner og hyper-/dyskinesier oppnås ofte første behandlingsdag.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Duodopa ble bekreftet i to identisk utformede fase 3, 12-ukers, randomiserte, dobbeltblindede, «dobbel-dummy» med aktiv kontroll, parallellgruppe, multisenter studier for å vurdere effekt, sikkerhet og toleranse av Duodopa mot levodopa/karbidopa 100/25 mg tabletter. Studiene ble utført med pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom som var levodopafølsomme og hadde vedvarende motoriske fluktuasjoner til tross for optimalisert behandling med oral levodopa/karbidopa og andre tilgjengelige legemidler mot Parkinsons sykdom. Totalt 71 pasienter ble inkludert. Resultatene fra de to studiene ble samlet og en enkeltanalyse ble utført.

Det primære effektendepunktet, endring i normalisert «Off»-tid (baseline til endepunkt) basert på data fra «Parkinson's Disease Diary[®]» ved å bruke siste videreførte observasjon, viste en statistisk signifikant minste kvadraters gjennomsnittlig forskjell som var til fordel for behandlingsgruppen som fikk Duodopa (Tabell 3).

Resultatet for det primære endepunktet ble støttet av en «mixed model repeated measures» (MMRM)-analyse som undersøkte endring fra baseline til hvert «post-baseline» studiebesøk. Denne analysen av «Off»-tid viste en statistisk signifikant større forbedring for Duodopa-gruppen sammenlignet med LK-oral gruppen ved uke 4, og denne forbedring viste seg å være statistisk signifikant ved uke 8, 10, og 12.

Denne endringen i «Off»-tid var assosiert med en statistisk signifikant minste kvadraters gjennomsnittlig forskjell fra baseline i gjennomsnittlig daglig normalisert «On»-tid uten plagsom dyskinesi mellom Duodopa behandlingsgruppen og den aktive kontrollgruppen basert på data fra «Parkinson's Disease Diary[®]». Baseline-verdier ble samlet inn 3 dager før randomisering og etter 28 dager med standardisering av oral behandling.

Tabell 3 Endring fra baseline til endepunkt i «Off»-tid og i «On»-tid uten plagsom dyskinesi

Behandlingsgruppe	N	Baseline gjennomsnitt (SD) (timer)	Endepunkt (SD) (timer)	Minste kvadrats gjennomsnittlig (SE) endring (timer)	Minste kvadrats gjennomsnittlig (SE) forskjell (timer)	P-verdi
Primær måling						
«Off»-tid			4,95			
Aktiv kontroll ^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
Sekundær måling						
«On»-tid uten plagsom dyskinesi			9,92			
Aktiv kontroll ^a	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 = standardavvik, SE = standardfeil

^a Aktiv kontroll, oral levodopa/karbidopa 100/25 mg tabletter

Analyser av andre sekundære effektendepunkter, i samme rekkefølge som hierarkisk testprosedyre, viste statistisk signifikante resultater for Duodopa sammenlignet med oral levodopa/-karbidopa i «Parkinson's Disease Questionnaire» (PDQ-39) «Summary Index» (en indeks der livskvalitet relatert til Parkinsons sykdom måles), «Clinical Global Impression» (CGI-I) poengsum og «Unified Parkinsons Disease Rating Scale» (UPDRS) del II poengsum («Activities of Daily Living» (ADL)). PDQ-39 «Summary Index» viste en nedgang fra baseline på 10,9 poeng ved uke 12. Andre sekundære endepunkter, UPDRS del III poengsum, «EQ-5D Summary Index» og ZBI total poengsum, viste ikke statistisk signifikans basert på hierarkisk testprosedyre.

En åpen, fase 3, enarmet multisenterstudie ble utført for å vurdere langsiktig sikkerhet og toleranse av Duodopa over 12 måneder hos 354 pasienter. Målgruppen var levodopafølsomme pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom og motoriske fluktuasjoner på tross av optimalisert behandling med tilgjengelig legemidler mot Parkinsons sykdom. Gjennomsnittlig daglig normalisert «Off»-tid ble endret med -4,44 timer fra baseline til endepunkt (6,77 timer ved baseline og 2,32 timer ved endepunkt) med en tilsvarende økning på 4,8 timer i «On»-tid uten dyskinesi.

En åpen, fase 3, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere effekten av Duodopa på dyskinesi sammenlignet med optimalisert medisinsk behandling (OMT) over 12 uker hos 61 pasienter. Målgruppen var levodopafølsomme pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom og motoriske fluktuasjoner som var utilstrekkelig kontrollert med OMT og med en baseline «Unified Dyskinesia Rating Scale» (UDysRS) total poengsum på ≥ 30 . Endringen fra baseline til uke 12 i UDysRS total poengsum (primær effektendepunkt) viste en statistisk signifikant minste kvadraters gjennomsnittlig forskjell (-15,05, $P < 0,0001$) til fordel for behandlingsgruppen som fikk Duodopa sammenlignet med gruppen som fikk OMT. Analyser ved bruk av en definert sekvensiell testprosedyre for sekundære effektendepunkter viste statistisk signifikante resultater til fordel for Duodopa sammenlignet med OMT for «On»-tid uten plagsom dyskinesi målt med «Parkinson's Disease Diary[®]», «Parkinson's Disease Questionnaire-8» (PDQ-8) «Summary Index», «Clinical Global Impression Change» (CGI-C) poengsum, UPDRS del II poengsum, og for «Off»-tid målt med «Parkinson's Disease Diary[®]». UPDRS del III poengsum viste ikke statistisk signifikans.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten ved bruk av Duodopa hos pasienter under 18 år er ikke fastslått og bruk hos pasienter under 18 år anbefales ikke.

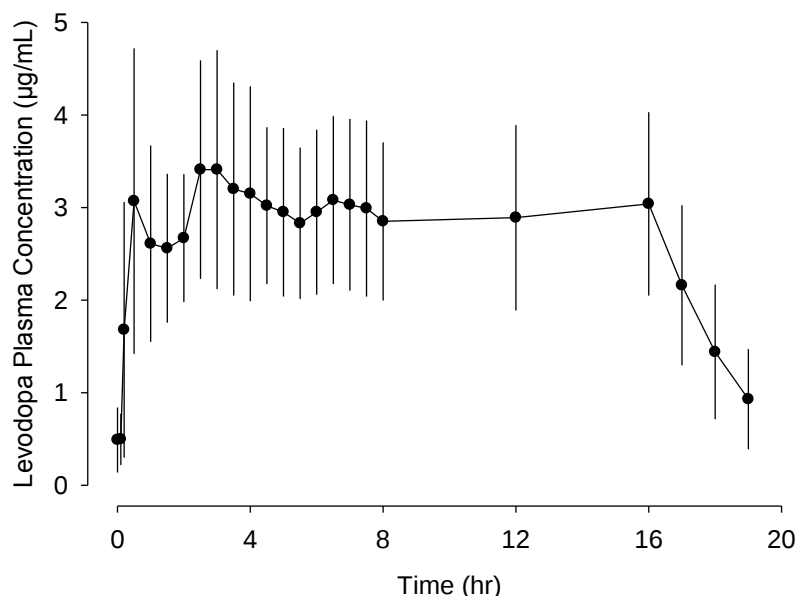
5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Duodopa administreres via en innført sonde direkte inn i duodenum eller jejunum. Levodopa absorberes raskt og effektivt fra tarmen via et høykapasitets transportsystem for aminosyrer. Absolutt biotilgjengelighet for levodopa fra orale levodopa/karbidopa tabletter med rask frisetting er rapportert å være 84-99 %. En «cross-studie» farmakokinetisk populasjonsanalyse antydte at Duodopa har sammenlignbar biotilgjengelighet for levodopa som oral levodopa/karbidopa (100/25 mg) tabletter.

I en fase 1 studie oppnådde intrajejunal administrering av Duodopa raskt terapeutisk plasmanivå av levodopa og opprettholdt konsistente levodopanimåer under hele infusjonen. Etter avsluttet infusjon falt levodopanimået raskt (figur 1). Den intraindividuelle variasjonen i plasmakonsentrasjonen av levodopa som startet fra time 2 til time 16 etter påbegynt infusjon var lav (13 %).

Figur 1. Plasmakonsentrasjon (gjennomsnittlig $\pm$ standardavvik) versus tidsprofil for levodopa med 16-timers Duodopa infusjon



I en dobbeltblind, aktivkontrollert fase 3 studie med Duodopa var intraindividuell variasjon av plasmakonsentrasjon for levodopa lavere for pasienter behandlet med Duodopa (21 %) enn hos pasienter behandlet med orale levodopa/karbidopa 100/25 mg tabletter, som var pakket inn som kapsler for å blinde studien (67 %).

Distribusjon

Levodopa koadministreres med karbidopa, en dekarboksylasehemmer, som øker levodopas biotilgjengelighet og reduserer clearance. Levodopas clearance og distribusjonsvolum er henholdsvis 0,3 l/time/kg og 0,9-1,6 l/kg, når det gis sammen med en dekarboksylasehemmer. Fordelingsforholdet for levodopa mellom erytrocytter og plasma er ca. 1. Levodopas proteinbinding i plasma er ubetydelig (rundt 10 %-30 %). Levodopa transporteres inn i hjernen via transportmekanismen for store, nøytrale aminosyrer.

Ca. 36 % av karbidopa er bundet til plasmaproteiner. Karbidopa krysser ikke blod-hjernebarrieren.

Biotransformasjon og eliminasjon

Når levodopa administreres sammen med karbidopa er eliminasjonshalveringstiden ca. 1,5 time. Levodopa elimineres fullstendig ved metabolisme, og metabolittene som dannes utskilles hovedsakelig i urin. Fire metabolismeveier er kjent, men levodopa elimineres hovedsakelig via metabolisme av aromatisk aminosyre-dekarboksylase (AAAD) og katekol-O-metyl-transferase

(COMT)-enzymet. Andre metabolismeveier er transaminering og oksidering. Dekarboksylering av levodopa til dopamin ved hjelp av AADC er den viktigste enzymatiske reaksjonsveien når enzymhemmer ikke administreres samtidig. Når levodopa koadministreres med karbidopa hemmes dekarboksylaseenzymet slik at metabolisme via katekol-O-metyltransferase (COMT) blir den viktigste metabolismeveien. O-metylering av levodopa ved hjelp av COMT danner 3-O-metyldopa.

Karbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter (α -metyl-3-metoksy-4-hydroksyfenylpropionsyre og α -metyl-3,4-dihydroksyfenylpropionsyre). Disse to metabolittene skilles primært ut i urinen uforandret eller som glukuronidkonjugater. Uforandret karbidopa utgjør 30 % av den totale urinutskillelsen. Halveringstiden for karbidopa er ca. 2 timer.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Reduserte fluktuasjoner i plasmakonsentrasjonen av levodopa reduserer fluktuasjoner i behandlingsresponsen. Levodopadosen som kreves varierer betydelig ved fremskreden Parkinsons sykdom, og det er viktig at dosen tilpasses individuelt ut fra klinisk respons. Toleranseutvikling over tid er ikke observert med Duodopa.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. I reproduksjonstoksisitetsstudier har både levodopa og kombinasjonen levodopa/karbidopa forårsaket misdannelser i indre organer og skjelett hos kaniner.

Hydrazin er et nedbrytningsprodukt av karbidopa. I dyrestudier viste hydrazin merkbar systemisk toksisitet, spesielt ved innånding. Disse studiene rapporterte at hydrazin er hepatotoksisk, har CNS toksisitet (selv om det ikke er beskrevet etter oral behandling), er gentoksisk og karsinogent (se også pkt. 4.4).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Karmellosenatrium
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 15 uker.

Når åpnet: Brukes umiddelbart. Legemidlet kan brukes i opptil 24 timer når det er tatt ut fra kjøleskapet. Kast alle ubrukte rester.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C-8 °C).

Oppbevar kassetten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Total mengde 100 ml i PVC-pose i en hard beskyttende plastkassett, kartong med 7 kassetter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kassetter er kun for engangsbruk.

Bruk ikke en åpnet kassett på nytt.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Tomme/brukte kassetter bør leveres til apoteket for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie AS
Postboks 565
1327 Lysaker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

04-2473

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. oktober 2004

Dato for siste fornyelse: 21. januar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

27.10.2023