

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 20 mg levodopa och 5 mg karbidopamonohydrat.
100 ml innehåller 2000 mg levodopa och 500 mg karbidopamonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Intestinal gel.

Gulvit till svagt gul gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av Parkinsons sjukdom i komplikationsfas, med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyperkinesi eller dyskinesi, när tillgängliga kombinationer av Parkinsonmedicinering inte gett tillfredställande resultat.

4.2 Dosering och administreringssätt

Duodopa är en gel för kontinuerlig intestinal tillförsel. För långvarig behandling ska gelen administreras med hjälp av en portabel pump direkt till duodenum eller övre jejunum med en permanent sond *via* perkutan endoskopisk gastrostomi med en yttre transabdominal sond och en inre intestinal sond. Alternativt kan en radiologisk gastrojejunostomi utföras om perkutan endoskopisk gastrostomi inte är lämplig av någon anledning. Insättande av den transabdominala sonden samt dosanpassning ska utföras i samarbete med neurologiklinik.

En tillfällig nasoduodenal/nasojejunala sond kan användas för att säkerställa att patienten svarar positivt på behandlingsmetoden innan behandling med permanent perkutan endoskopisk gastrostomi med jejunala sond (PEG-J) startas. Vid tillfällen där läkaren bedömer att denna utvärdering inte är nödvändig, kan den nasojejunala testperioden frångås och behandling kan direkt initieras med PEG-J. Dosen skall anpassas till ett optimalt kliniskt svar för den enskilde patienten, vilket betyder maximering av den funktionella ON-tiden under dagen genom minimering av antalet och durationen av OFF-episoder (bradykinesi) samt minimering av ON-tid med handikappande dyskinesi. Se rekommendationer under *Dosering*.

Duodopa ges initialt som monoterapi. Vid behov kan andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom tas samtidigt. För administrering av Duodopa skall endast CADD-Legacy 1400 pump (CE-märkt) användas. *En manual med instruktioner för användning av den portabla pumpen levereras tillsammans med pumpen.*

Behandling med Duodopa med användning av en permanent sond kan när som helst avbrytas genom att sonden avlägsnas och såret får läka. Behandling skall sedan fortsätta med orala läkemedel inkluderande levodopa/karbidopa.

Dosering: Total dos/dag av Duodopa består av tre individuellt inställda doser: bolusdos på morgonen, kontinuerlig underhållsdos och extra bolusdos, som administreras över omkring 16 timmar.

Behandlingen administreras vanligtvis under patientens vakna period. Om medicinskt motiverat kan Duodopa administreras upp till 24 timmar.

Doskassetten är enbart avsedd för engångsbruk och ska inte användas i mer än 24 timmar, även om det finns läkemedel kvar. Återanvänd inte en öppnad kassett.

Vid slutet av lagringstiden kan gelen färgas svagt gul. Detta påverkar inte koncentrationen av läkemedlet, eller behandlingen.

Morgondos: Bolusdosen på morgonen ges via pumpen för att snabbt komma upp i terapeutisk nivå (inom 10-30 minuter). Dosen skall baseras på patientens tidigare morgondos av levodopa + volym för att fylla sonden. Total morgondos är vanligen 5-10 ml, motsvarande 100-200 mg levodopa. Den totala morgondosen bör inte överstiga 15 ml (300 mg levodopa).

Kontinuerlig underhållsdos: Underhållsdosen är justerbar i steg om 2 mg/timme (0,1 ml/timme). Dosering beräknas efter patientens tidigare dagsintag av levodopa. Om tilläggsmediciner sätts ut måste dosen Duodopa justeras. Den kontinuerliga underhållsdosen individanpassas. Den bör ligga inom intervallet 1-10 ml/timme (20-200 mg levodopa/timme) och är vanligen 2-6 ml/timme (40-120 mg levodopa/timme). Den maximala rekommenderade dagliga dosen är 200 ml (se avsnitt 4.4). I sällsynta fall kan högre dos behövas.

Exempel:

Dagsintag av levodopa som Duodopa: 1640 mg/dag

Bolusdos på morgonen: 140 mg = 7 ml (exklusive volymen för att fylla den intestinala sonden)

Kontinuerlig underhållsdos: 1500 mg/dag

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

Intaget beräknas på 16 timmar: 75 ml/16 tim = 4,7 ml/tim

Extra bolusdoser: För behovsmedicinering om patienten blir hypokinetisk under dagen. Extradosen ställs in individuellt och varierar vanligen mellan 0,5-2,0 ml per tillfälle. I sällsynta fall kan en högre dos behövas. Om behovet av extra bolusdoser överstiger 5 per dag bör underhållsdosen ökas.

Efter den initiala dosinställningen bör finjustering av bolusdosen på morgonen, underhållsdosen och extra bolusdoser ske under några veckor.

Behandlingskontroll. Plötsligt försämrade effekt av medicineringen med återkommande motoriska fluktuationer ska leda till misstanke om att duodenal-/jejunalsonden dislokerats till ventrikeln. Sondläget bör då kontrolleras med röntgen och sondspetsen föras tillbaka till duodenum/jejunum.

Särskilda patientpopulationer

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Duodopa för en pediatrik population för indikationen Parkinsons sjukdom i komplikationsfas med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyper-/dyskinesi.

Äldre

Det finns stor erfarenhet av användning av levodopa/karbidopa till äldre. Dosering för alla patientpopulationer, inklusive äldre, justeras genom individuell titrering.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Det finns inga farmakokinetiska studier för karbidopa och levodopa hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Dosering av Duodopa titreras individuellt till optimal effekt (vilket korrelerar till individuellt optimerad plasmaexponering av levodopa och karbidopa); därmed tas eventuella effekter av nedsatt

njur- eller leverfunktion indirekt med i beräkningen. Dostitrering ska göras med försiktighet hos patienter med allvarlig nedsättning av njur- och leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Att avbryta behandlingen

Patienter ska observeras noga när snabb dosreduktion krävs eller om det blir nödvändigt att avbryta behandlingen med Duodopa, speciellt om patienten får antipsykotika, se avsnitt 4.4.

I fall med *misstänkt eller diagnostiserad* demens med sänkt förvirringströskel ska pumpen endast hanteras av vårdpersonal eller anhörig.

När en kassett ska börja användas ska den anslutas till den portabla pumpen och sondsystemet (näs- eller magsond) för administrering enligt givna instruktioner.

4.3 Kontraindikationer

Duodopa är kontraindicerat till patienter med:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- trångvinkelglaukom
- svår hjärtinsufficiens
- allvarlig hjärtarytmi
- akut stroke
- icke-selektiva MAO-hämmare och selektiva MAO-A-hämmare är kontraindicerade vid användning av Duodopa. Behandling med dessa hämmare måste avslutas minst två veckor före insättande av Duodopa. Duodopa kan administreras samtidigt med tillverkarens rekommenderade dos av en selektiv MAO-B-hämmare (t.ex. selegilinhydroklorid) (se avsnitt 4.5).
- tillstånd där adrenergika är kontraindicerade t.ex. feokromocytom, hypertyreoidism och Cushings syndrom.

Eftersom levodopa kan aktivera malignt melanom bör Duodopa inte användas hos patienter som har misstänkta odiagnostiserade hudförändringar eller en historik med malignt melanom.

4.4 Varningar och försiktighet

Flera av varningarna och försiktighetsmåttan nedan gäller allmänt för levodopa och därför också för Duodopa.

- Duodopa rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala reaktioner.
- Duodopa bör administreras med försiktighet till patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom eller lungsjukdom, bronkialastma, njur- eller leversjukdom, endokrina sjukdomar eller med tidigare magsår eller kramper.
- Hos patienter med tidigare hjärtinfarkt som har kvarstående nodal förmaksarytmi eller ventrikulärytmi, bör hjärtfunktionen kontrolleras framför allt under den initiala dosjusteringen.
- Alla patienter som behandlas med Duodopa bör övervakas noga med hänsyn till utveckling av psykiska förändringar, depressioner med självmordstendenser eller annan allvarlig mental förändring. Patienter med tidigare eller aktuell psykos bör behandlas med försiktighet.
- Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel med dopaminreceptorblockerande egenskaper, speciellt D₂-receptorantagonister, bör ske med försiktighet, och patienter bör observeras noga avseende avtagande antiparkinsonseffekt eller förvärrade parkinsonsymtom, se avsnitt 4.5.
- Patienter med kroniskt vidvinkelglaukom kan behandlas med Duodopa, under förutsättning att försiktighet iaktas och att det intraokulära trycket är välkontrollerat och att patienten övervakas noga med hänsyn till förändringar i det intraokulära trycket.
- Duodopa kan inducera ortostatisk hypotoni. Duodopa bör därför ges med försiktighet till patienter som använder andra läkemedel som kan ge ortostatisk hypotoni, se avsnitt 4.5.
- Levodopa har associerats med somnolens och plötsligt uppträdande sömnnattacker hos patienter med Parkinsons sjukdom och försiktighet ska därför iaktas vid bilkörning eller användning av maskiner (se avsnitt 4.7).

- Ett symptomkomplex som liknar malignt neuroleptikasyndrom (MNS) inkluderande muskulär rigiditet, ökad kroppstemperatur, mentala förändringar (t ex agitation, förvirring, koma) och förhöjt serumkreatininfosfokinas har rapporterats när anti-parkinsonläkemedel satts ut abrupt. Rabdomyolys, sekundärt till malignt neuroleptikasyndrom eller svåra dyskinesier har i sällsynta fall observerats hos patienter med Parkinsons sjukdom. Därför bör patienter övervakas noga vid abrupt dosminskning eller utsättning av levodopa/karbidopa-kombinationer, särskilt patienter som även använder antipsykotiska läkemedel. Varken MNS eller rabdomyolys har rapporterats i samband med Duodopa.
- Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symptom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa såsom Duodopa. Om patienten utvecklar sådana symptom rekommenderas att behandlingen omprövas.
- Epidemiologiska studier har visat att patienter med Parkinsons sjukdom har en högre risk att utveckla melanom än den övriga populationen. Det är oklart huruvida den observerade ökade risken berodde på Parkinsons sjukdom eller andra faktorer, så som läkemedel som används för att behandla Parkinsons sjukdom. Därför ombeds patienter och närstående att regelbundet leta efter melanom när Duodopa används, oavsett indikation. Idealt bör regelbundna hudundersökningar utföras av kvalificerad personal (t.ex. dermatologer).
- Vid behov av generell anestesi kan behandling med Duodopa fortsätta så länge patienten får inta vätska och läkemedel peroralt. Om behandlingen tillfälligt måste avbrytas, kan Duodopabehandlingen återupptas med samma dagliga dos som tidigare så snart perorala läkemedel eller vätska kan tas.
- Dosen av Duodopa kan behöva justeras nedåt för att undvika levodopainducerade dyskinesier.
- Periodisk utvärdering av leverfunktion, blodbild, kardiovaskulära funktioner och njurfunktion rekommenderas vid längre tids behandling med Duodopa.
- Duodopa innehåller hydrazin, en nedbrytningsprodukt av karbidopa som kan vara genotoxisk och möjligen cancerogen. Den genomsnittliga rekommenderade dosen av Duodopa är 100 ml, innehållande 2 g levodopa och 0,5 g karbidopa. Den maximala rekommenderade dagliga dosen är 200 ml. Detta inkluderar hydrazin i upp till en genomsnittlig exponering av 4 mg/dag, med maximalt 8 mg/dag. Den kliniska betydelsen av denna hydrazinexponering är inte känd.
- Genomgången kirurgi i övre delen av buken kan försvåra anläggande av gastrostomi/jejunostomi.
- Rapporterade komplikationer i kliniska studier och efter introduktion på marknaden inkluderar abscess, besoar, ileus, erosion/sår kring stomat, intestinal blödning, intestinal ischemi, tarmobstruktion, intestinal perforering, invagination, pankreatit, peritonit, pneumoni (inklusive aspirationspneumoni), pneumoperitoneum, postoperativ infektion i såret och sepsis. Besoarer är kvarvarande, kompakt och av osmältbart material (såsom fibrer från grönsaker och frukt som inte kan brytas ner) i magtarmkanalen. De flesta besoarer påträffas i magsäcken, men besoarer kan förekomma på andra ställen i magtarmkanalen. En besoar vid änden av den jejunala sonden kan vara en startpunkt för tarmobstruktion eller invagination. Buksmärta kan vara ett symptom på ovan nämnda komplikationer. Vissa händelser kan resultera i allvarliga följder, såsom operation och/eller dödsfall. Patienter ska uppmanas att informera sin läkare om de upplever något av de symptom som associeras med ovan nämnda händelser.
- Minskad förmåga att hantera systemet (pump, sonder) kan leda till komplikationer. I sådana situationer ska en vårdgivare (t.ex. sjuksköterska, sjukvårdsbiträde eller anhörig) assistera patienten.
- En plötslig eller gradvis försämring av bradykinesi kan indikera ett stopp i sondsystemet av något skäl och måste utredas.
- Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som leder till överdriven användning av läkemedlet hos vissa patienter som behandlas med karbidopa/levodopa. Innan behandling påbörjas ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken att utveckla DDS (se även avsnitt 4.8).

- Polyneuropati har rapporterats hos patienter som behandlats med levodopa/karbidopa intestinal gel. Innan behandling påbörjas, samt regelbundet under pågående behandling, ska patienter utvärderas gällande anamnes eller tecken på polyneuropati och kända riskfaktorer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier med Duodopa har utförts. Nedanstående interaktioner är kända från generisk kombination av levodopa/karbidopa.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av Duodopa och följande läkemedel:

Antihypertensiva

Symtomatisk postural hypotoni har inträffat när patienter som redan behandlas med antihypertensiva läkemedel fått kombinationer av levodopa och en dekarboxylashämmare som tillägg. Dosjustering av det antihypertensiva läkemedlet kan behöva göras.

Antidepressiva

Biverkningar såsom hypertoni och dyskinesi har i sällsynta fall rapporterats till följd av samtidig administrering av tricykliskt antidepressiva läkemedel och karbidopa/levodopa-preparat.

Antikolinergika

Antikolinergika kan verka synergistiskt med levodopa för att minska tremor. Emellertid kan kombinerad användning förvärra onormala ofrivilliga rörelser. Antikolinergika kan minska effekten av levodopa genom fördröjning av absorptionen. En justering av Duodopadosen kan behövas.

COMT-hämmare (tolkapon, entakapon)

Samtidig användning av COMT-hämmare (katekol-O-metyltransferashämmare) och Duodopa kan öka biotillgängligheten av levodopa. Dosen av Duodopa kan behöva justeras.

Andra läkemedel

Dopaminreceptorantagonister (vissa antipsykotika, t.ex. fentiaziner, butyrofenoner och risperidon och antiemetika, t.ex. metoklopramid), bensodiazepiner, isoniazid, fenytoin och papaverin kan minska den terapeutiska effekten av levodopa. Patienter som tar dessa läkemedel tillsammans med Duodopa bör observeras noga beträffande minskat terapeutiskt svar.

Duodopa kan tas samtidigt med rekommenderad dos av en MAO-hämmare som är selektiv för MAO-B (till exempel selegilinhydroklorid). Dosen av levodopa kan behöva reduceras vid tillägg av MAO-hämmare som är selektiv för MAO-B.

Samtidig terapi med selegilin och levodopa/karbidopa har förknippats med allvarlig ortostatisk hypotoni.

Amantadin har synergistisk effekt med levodopa och kan öka levodoparelaterade biverkningar. Duodopadosen kan behöva justeras.

Sympatomimetika kan öka kardiovaskulära biverkningar relaterade till levodopa.

Levodopa bildar kelat med järn i magtarmkanalen, vilket leder till minskad absorption av levodopa.

Då levodopa konkurrerar med vissa aminosyror kan absorptionen av levodopa störas hos patienter som intar en diet med högt proteininnehåll.

Effekten på biotillgängligheten av levodopa vid administrering av antacida och Duodopa har inte studerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av levodopa/karbidopa hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Duodopa rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel om inte fördelarna för modern överväger eventuella risker för fostret.

Amning

Levodopa och möjligtvis levodopametaboliter utsöndras i bröstmjölks. Det har visats att laktationen hämmas under levodopabehandling.

Det är okänt om karbidopa eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölks. Djurstudier har visat att karbidopa utsöndras i bröstmjölks.

Det finns otillräcklig information angående effekterna av levodopa/karbidopa eller deras metaboliter på nyfödda/spädbarn. Amning ska avbrytas under behandling med Duodopa.

Fertilitet

Ingen påverkan av fertilitet har observerats i prekliniska studier med karbidopa eller levodopa ensamt. Det har inte utförts några fertilitetsstudier på djur med kombinationen levodopa/ karbidopa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Duodopa kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Levodopa och karbidopa kan orsaka yrsel och ortostatisk hypotoni. Försiktighet bör därför iaktas vid bilkörning eller användning av maskiner.

Patienter som behandlas med Duodopa och som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t ex hantering av maskiner) till dess att attackerna eller somnolensen har upphört, se även avsnitt 4.4.

4.8 Biverkningar

Läkemedelsrelaterade biverkningar som förekommer frekvent med Duodopabehandling inkluderar illamående och dyskinesi.

Sond- och procedurrelaterade biverkningar som förekommer frekvent med Duodopasystemet inkluderar buksmärta, komplikationer vid införande av sonden, överdriven granulationsvävnad, erytem vid incisionsstället, postoperativ infektion i såret, sekretion efter ingreppet, procedurrelaterad smärta och reaktion vid incisionsstället.

De flesta av dessa biverkningar rapporterades tidigt i studierna, och uppträdde under de första 28 dagarna som en följd av perkutan endoskopisk gastrostomi.

Biverkningar som rapporterats med Duodopa

Säkerheten för Duodopa jämfördes med per oral standardformulering för levodopa/karbidopa (100 mg/25 mg) i totalt 71 Parkinsonpatienter i komplikationsfas vilka deltog i en randomiserad, dubbel-blind, dubbel-dummy aktivt kontrollerad studie under 12 veckor. Ytterligare säkerhetsinformation samlades in i en öppen 12-månadersstudie med 354 patienter med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas samt öppna förlängningsstudier.

En analys genomfördes av patienter som fått Duodopa i alla studier, oavsett studiedesign (dubbel-blind eller öppen), för att få en sammanställning av läkemedelsrelaterade biverkningar. En annan analys genomfördes för patienter som fått Duodopa eller placebo-gel via en PEG/J för att få en sammanställning av procedurrelaterade- och sondrelaterade biverkningar i alla studier oavsett studiedesign (dubbel-blind eller öppen).

I tabell 1 presenteras läkemedels-, procedur- och sondrelaterade biverkningar baserade på behandlingskopplade frekvenser, oavsett tilldelat orsakssamband, utöver biverkningar identifierade efter godkännandet.

Tabell 1. Biverkningsdata insamlade från kliniska prövningar och efter introduktion på marknaden

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga^a (≥1/10)	Vanliga^a (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga^b (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta^b (≥1/10000, <1/1000)	Ingen känd frekvens Efter lansering
Läkemedelsrelaterade biverkningar					
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektioner				
Blodet och lymfsystemet		Anemi,	Leukopeni, trombocytopeni		
Immunsystemet					Anafylaktiskreaktion
Metabolism och nutrition	Viktminskning	Viktökning, ökad aminosyranivå (ökad metylmalonsyra), ökad homocysteinnivå, minskad aptit, vitamin B6-brist, vitamin B12-brist			
Psykiska störningar	Ångest, depression, sömnlöshet,	Abnormala drömmar, agitation, förvirring, hallucination, impulsivt beteende ^c , psykotisk störning, sömnattacker, sömnrubbingar	Fullbordat självmord, demens, desorientering, eufori, rädsla, ökad libido (se avsnitt 4.4), mardrömmar, självmordsförsök	Abnormala tankar,	Dopaminergt dysregleringsyndrom ^d
Centrala och perifera nervsystemet	Dyskinesi, Parkinsons sjukdom,	Yrsel, dystoni, huvudvärk, hypoestesi, "ON-OFF"-episoder, parestesier, polyneuropati, somnolens, synkope, darrningar	Ataxi, kramper, gång-rubbingar		
Ögon			Trångvinkelglaukom,		

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga^a (≥1/10)	Vanliga^a (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga^b (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta^b (≥1/10000, <1/1000)	Ingen känd frekvens Efter lansering
			blefarospasm, dubbelseende, optisk ischemisk neuropati, dimsyn		
Hjärtat		Oregelbunden hjärtrytm,	Palpitationer		
Blodkärll	Ortostatisk hypotoni	Hypertoni, hypotoni,	Flebit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné, orofaryngeal smärta	Bröstsmärta, dysfoni,	Onormalt andningsmönster	
Magtarmkanalen	Illamående, förstoppning	Utspänd buk, diarré, muntorrhet, dysgeusi, dyspepsi, dysfagi, flatulens, kräkningar	Salivering, hypersekretion	Bruxism, missfärgning av saliv, tungsmärta hicka	
Hud och subkutan vävnad		Kontaktdermatit hyperhidros, perifera ödem, pruritus, hudutslag	Alopeci, erytem, urtikaria	Missfärgning av svett, malignt melanom (se avsnitt 4.4)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer, nacksmärta			
Njurar och urinvägar		Inkontinens, urinretention	Kromaturi	Priapism	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, smärta, asteni	Sjukdomskänsla		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Fall				
<u>Procedur- och sondrelaterade biverkningar</u>					
Infektioner och infestationer	Postoperativ infektion i såret	Celluliter vid incisionsstället, infektion efter ingreppet	Postoperativ abscess		Sepsis

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga^a (≥1/10)	Vanliga^a (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga^b (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta^b (≥1/10000, <1/1000)	Ingen känd frekvens Efter lansering
Magtarmkanalen	Buksmärta	Obehag i buken, Smärta i övre delen av buken, peritonit, pneumo-peritoneum	Besoar (se avsnitt 4.4), ischemisk kolit, gastrointestinal ischemi, gastrointestinal obstruktion, invagination, pankreatit, tunntarms-blödning, tunntarmssår tjocktarms-perforering		Gastrisk perforering, gastro-intestinal perforering, tunntarms-ischemi, tunntarms-perforering
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Pneumoni/aspirationspneumoni			
Hud och subkutan vävnad	Överdriven granulationsvävnad				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Komplikationer vid införing av sond ^e	Dislokation av sond, tilltäppning av sond			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Erytem vid incisionsstället, sekretion efter ingreppet, procedur-relaterad smärta, reaktion vid incisionsstället	Komplikation vid gastro-intestinal stomi, smärta vid incisionsstället, postoperativ ileus, komplikationer efter ingreppet, obehag efter ingreppet, blödning efter ingreppet			

^a Biverkningar observerade i kliniska prövningar. Tilldelade frekvenser återspeglar

biverkningsfrekvenserna och är oberoende av orsakssamband som tilldelats av prövaren.

^b Biverkningar observerade med Duodopa där uppskattning av frekvenser inte finns tillgängligt.

Tilldelade frekvenser är baserade på historiska data för oralt levodopa/karbidopa.

^c Impulskontrollstörningar: patologiskt spelande, ökad libido och hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller köpande, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar som innehåller levodopa inklusive Duodopa (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

^d Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som ses hos vissa patienter vilka behandlas med levodopa/karbidopa. Berörda patienter uppvisar ett tvångsmässigt mönster av dopaminergt läkemedelsmissbruk med doser högre än det som krävs för att kontrollera motoriska symptom, vilket i vissa fall kan resultera i svåra dyskinesier (se även avsnitt 4.4).

^e Komplikationer vid sondinförande var en vanligt rapporterad biverkan för både den nasojejunala sonden och PEG-J. Denna biverkan var rapporterad tillsammans med en eller flera av följande

biverkningar för nasojejunal sond: orofaryngeal smärta, bukspänning, buksmärta, obehag i buken, smärta, halsirritation, gastrointestinala skador, esofagal blödning, ångest, dysfagi och kräkningar. För PEG-J var denna biverkan rapporterad tillsammans med en eller flera av följande biverkningar: buksmärta, obehag i buken, bukspänning, flatulens eller pneumoperitoneum.

Andra icke allvarliga biverkningar som rapporterades samtidigt med komplikationer vid sondinförande var obehag i buken, smärta i övre delen av buken, duodenalsår, blödande duodenalsår, erosiv duodenit, erosiv gastrit, gastrointestinal blödning, peritonit, pneumoperitoneum, tunntarmssår.

Dislokation av sonden till ventrikeln eller en tilltäppning av sonden leder till att de motoriska fluktuationerna kommer tillbaka.

Följande ytterligare biverkningar (listade enligt MedDRA-termer) har observerats med oralt levodopa/karbidopa och kan också uppträda vid användning av Duodopa:

Tabell 2. Biverkningar som observerats med oralt levodopa/karbidopa

MedDRA-klassificering av organsystem	Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Blodet och lymfsystemet	Hemolytisk anemi	Agranulocytos
Centrala och perifera nervsystemet	Gapsvårighet, malignt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.4)	
Ögon	Horners syndrom, mydriasis okulogyra kriser	
Hud och subkutan vävnad	Angioödem, Schloenlein-Henochs purpura	

Laboratorievärden:

Följande onormala laboratorievärden har rapporterats med levodopa/karbidopabehandling och bör därför beaktas då patienter behandlas med Duodopa:

Förhöjda värden på urea, alkaliska fosfataser, S-ASAT, S-ALAT, LDH, bilirubin, blodsocker, kreatinin, urinsyra och positivt Coombs test samt sänkta värden av hemoglobin och hematokrit. Leukocyter, bakterier och blod i urinen har rapporterats. Levodopa/karbidopa och sålunda Duodopa kan förorsaka falskt positiva resultat när teststickor används för kontroll av ketoner i urinen; och denna reaktion ändras inte när man kokar urinprovet. Användning av glukosoxidasmetoder kan ge falskt negativa resultat för glukosuri.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

De tydligaste kliniska symtomen av överdos med levodopa/karbidopa är dystoni och dyskinesi. Blefarospasmer kan vara ett tidigt tecken på överdosering.

Behandling av akut överdosering med Duodopa är generellt sett densamma som för akut överdos med levodopa: pyridoxin motverkar emellertid inte effekterna av Duodopa.

EKG-övervakning bör ske och patienten bör följas noggrant för eventuell utveckling av arytmi.

Behandling med lämpligt antiarytmiläkemedel bör ges vid behov. Möjligheten att patienten har tagit

andra läkemedel ihop med Duodopa bör beaktas. Hittills har inga erfarenheter med dialys rapporterats. Därför är värdet av dialysbehandling vid överdosering är inte känt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot parkinsonism, Levodopa och dekarboxylashämmare.
ATC-kod: N04BA02.

Verkningsmekanism

Duodopa är en kombination av levodopa och karbidopa (förhållande 4:1) i en gel för kontinuerlig intestinal tillförsel vid Parkinsons sjukdom i komplikationsfas med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyper-/dyskinesier. Levodopa är en metabolisk prekursor av dopamin som lindrar symtom vid Parkinsons sjukdom efter dekarboxylering till dopamin i hjärnan. Karbidopa, som ej passerar blod-hjärnbarriären, hämmar den extracerebrala dekarboxyleringen av levodopa, vilket betyder att en större mängd levodopa blir tillgänglig för transport till hjärnan och för omvandling till dopamin. Utan samtidig administrering av karbidopa skulle betydligt större mängder levodopa behövas för önskad effekt. Intestinal tillförsel av individuellt utprovade doser av Duodopa bibehåller plasmakoncentrationen av levodopa på en jämn nivå inom ett individuellt terapeutiskt fönster.

Farmakodynamisk effekt

Intestinal terapi med Duodopa reducerar motoriska fluktuationer och minskar OFF-tiden hos patienter med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas som tablettbehandlats med levodopa/dekarboxylashämmare i många år. Motoriska fluktuationer och hyper-/dyskinesier reduceras genom att plasmakoncentrationen hålls på en jämnare nivå än med oralt levodopa/karbidopa vilket möjliggör behandling inom ett smalt terapeutiskt fönster. Terapeutisk effekt på motoriska fluktuationer och hyper-/dyskinesier uppnås ofta under behandlingens första dag.

Klinisk effekt och säkerhet

Duodopas effekt bekräftades i 2 identiskt designade fas 3, 12-veckors, randomiserade, dubbelblinda, dubbel-dummy, aktivt kontrollerade, multicenterstudier med parallella grupper för att utvärdera effekten, säkerheten och tolerabiliteten av Duodopa jämfört med levodopa/karbidopa 100/25 mg tabletter. Studierna utfördes på patienter med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas som var levodopa-känsliga och hade ihållande motoriska fluktuationer trots optimerad behandling med oralt levodopa/karbidopa och andra tillgängliga läkemedel mot Parkinsons sjukdom. Totalt 71 patienter inkluderades. Resultaten från de 2 studierna kombinerades och en enskild analys genomfördes.

Det primära effektmåttet, ändring i normaliserad "OFF"-tid (baslinje till endpoint) baserat på data från Parkinson's Disease Diary[®] genom att använda senast observerade värdet (LOCF) visade en statistiskt signifikant förändring av minsta kvadratmedelvärde (LSM) till förmån för gruppen med Duodopabehandling (tabell 3).

Resultaten för primärt effektmått stöddes av en analys enligt blandad modell för upprepade mätningar(MMRM) som undersökte förändringen från baslinjen till varje studiebesök efter baslinjen. Denna analys av "OFF"-tid visade en statistiskt signifikant större förbättring för Duodopagruppen jämfört med gruppen med oralt levodopa/karbidopa vid vecka 4, och förbättringen visades vara statistisk signifikant vid vecka 8, 10 och 12.

Denna förändring i "OFF"-tid var associerad med en statistiskt signifikant skillnad i minsta kvadratmedelvärde från baslinjen i den genomsnittliga dagliga normaliserade "ON"-tiden utan besvärande dyskinesier mellan gruppen med Duodopabehandling och den aktiva kontrollgruppen baserat på data från Parkinson's Disease Diary[®]. Baslinjevärdena samlades in 3 dagar innan randomiseringen och 28 dagar efter optimering av oral behandling.

Tabell 3. Förändring från baslinje till endpoint i "OFF"-tid och "ON"-tid utan besvärande dyskinesier

Behandlingsgrupp	N	Baslinje Medel (SD) (timmar)	Endpoint (SD) (timmar)	LSM(SE) förändring (timmar)	LSM(SE) skillnad (timmar)	P-värde
Primärt effektmått						
"OFF"-tid						
Aktiv kontroll ^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
Sekundärt effektmått						
"ON"-tid utan besvärande dyskinesier						
Aktiv kontroll	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 = standaravvikelse; SE = standardfel

^aAktiv kontroll, oralt levodopa/karbidopa 100/25 mg tabletter

Analys av andra sekundära effektmått, i hierarkisk testföljd, visade statistiskt signifikanta resultat för Duodopa jämfört med oralt levodopa/karbidopa för Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) Summary Index (*index över Parkinsonrelaterad livskvalitet*), Clinical Global Impression-poäng (CGI-I), och UPDRS-poäng (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) del II (*aktiviteter i dagliga livet*). PDQ-39 Summary Index visade en minskning från baslinjen med 10,9 punkter vid vecka 12. Andra sekundära effektmått, UPDRS-poäng del III, EQ-5D Summary Index och total ZBI poäng nådde inte statistisk signifikans baserat på den hierarkiska testföljden.

En öppen fas 3, enarmad, multicenterstudie genomfördes för att utvärdera den långsiktiga säkerheten och tolerabiliteten för Duodopa över 12 månader hos 354 patienter. Målpopulationen var levodopa-känsliga patienter med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas och med motoriska fluktuationer trots optimerad behandling med tillgängliga läkemedel mot Parkinsons sjukdom. Den genomsnittliga dagliga normaliserade "OFF"-tiden ändrades med -4,44 timmar från baslinje till endpoint (6,77 timmar vid baslinje och 2,32 timmar vid endpoint) med motsvarande 4,8 timmars ökning i "ON"-tid utan dyskinesi.

En öppen, randomiserad fas 3-multicenterstudie genomfördes för utvärdering av effekten av Duodopa på dyskinesi jämfört med optimerad medicinsk behandling (OMT) under 12 veckor hos 61 patienter. Målpopulationen var levodopa-känsliga patienter med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas och med motoriska fluktuationer trots OMT och total UDysRS-poäng (Unified Dyskinesia Rating Scale) på ≥ 30 vid baslinjen. Ändringen från baslinjen till vecka 12 i total UdysRS-poäng (primärt effektmått) visade en statistiskt signifikant skillnad i minsta kvadratmedelvärde (-15,05; $P < 0,0001$) till fördel för Duodopa-behandlingsgruppen jämfört med OMT-gruppen. Analys av sekundära effektmått, med hjälp av en testprocedur med fast ordningsföljd, visade statistiskt signifikanta resultat till fördel för Duodopa jämfört med OMT för "ON"-tid utan besvärande dyskinesier enligt noteringar i Parkinson's Disease Diary®, Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ-8) Summary Index, Clinical Global Impression Change-poäng (CGI-C), UPDRS Part II-poäng och för "OFF"-tid enligt noteringar i Parkinson's Disease Diary®. UPDRS Part III-poängen uppfyllde inte statistisk signifikans.

Pediatrik population

Duodopas säkerhet hos patienter under 18 har ej fastställts, och behandling av patienter under 18 år rekommenderas ej.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

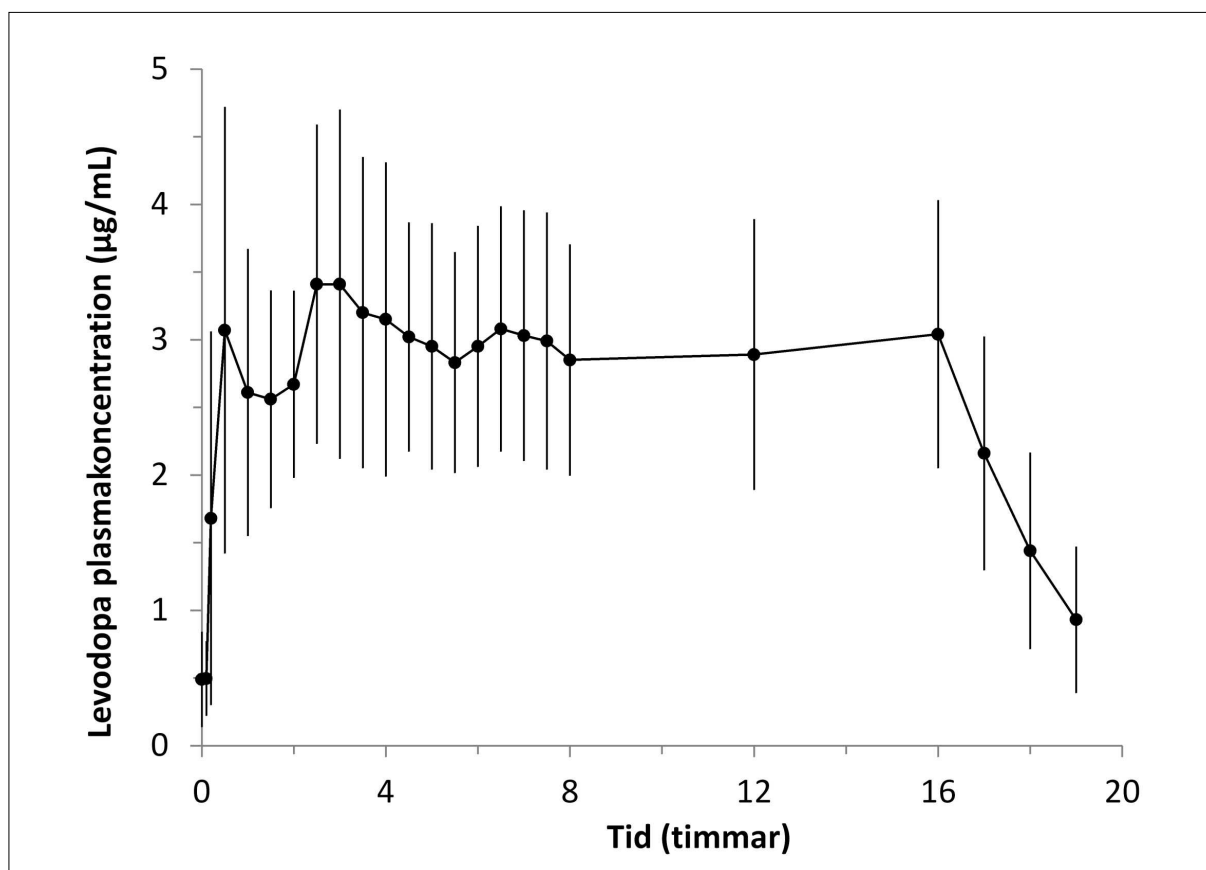
Absorption

Duodopa ges via en inlagd sond direkt i duodenum eller jejunum. Levodopa absorberas snabbt och effektivt från tunntarmen via ett transportsystem med hög kapacitet för aminosyror. Absolut biotillgänglighet av levodopa från orala levodopa/karbidopa direktutsöndrade tabletter har rapporterats vara 84-99%. En farmakokinetisk analys av populationer från olika studier indikerade att Duodopa har liknande biotillgänglighet för levodopa som orala levodopa/karbidopa (100/25 mg) tabletter.

I en Fas 1-studie gav intrajejunal administrering av Duodopa snabbt terapeutiska plasmanivåer av levodopa och bibehöll jämna levodopanivåer under resterande infusion.

Efter avslutad infusion sjönk levodopanivåerna hastigt (Figur 1). Den intraindividuell variabiliteten för plasmakoncentrationen av levodopa med start från 2 timmar till 16 timmar efter initiering av infusion, var låg (13%).

Figur 1. Plasmakoncentrationer av levodopa (medel±standardavvikelse) över tid med Duodopa 16-timmarsinfusion



I en dubbelblind, aktivt kontrollerad fas 3-studie med Duodopa var den intraindividuell variabiliteten i plasmakoncentrationer för levodopa lägre hos patienter behandlade med Duodopa (21%) än hos patienter behandlade med orala levodopa/karbidopa 100/25 mg överkapslade tabletter (67%).

Distribution

Levodopa ges tillsammans med karbidopa, en dekarboxylashämmare, vilket ökar biotillgängligheten och minskar clearance för levodopa. Clearance och distributionsvolym för levodopa är 0,3 l/timme/kg respektive 0,9-1,6 l/kg när det ges tillsammans med en dekarboxylashämmare.

Fördelningskoefficienten för levodopa mellan erythrocyter och plasma är cirka 1. Proteinbindning av levodopa i plasma är obetydlig (cirka 10%-30%).

Levodopa transporteras in i hjärnan via transportmekanismen för stora neutrala aminosyror.

Karbidopa är till ungefär 36% bundet till plasmaproteiner. Karbidopa passerar inte blodhjärnbarriären.

Biotransformation och eliminering

Vid administrering med karbidopa är halveringstiden för levodopa cirka 1,5 timmar. Levodopa elimineras fullständigt via metabolism och de bildade metaboliterna utsöndras främst via urinen. Fyra metabolismvägar är kända, men levodopa elimineras huvudsakligen via metabolism av enzymen aromatisk aminosyradekarboxylas (AAAD) och katekol-O-metyltransferas (COMT). Andra metabolismvägar är transaminering och oxidation. Dekarboxyleringen av levodopa till dopamin genom AAAD är den främsta enzymatiska nedbrytningsvägen när inga enzymhämmare administreras samtidigt. När levodopa ges tillsammans med karbidopa hämmas dekarboxylasenzymet, varvid metabolism via katekol-O-metyltransferas (COMT) blir den dominerande nedbrytningsvägen. O-metylering av levodopa genom COMT blir 3-O-metyldopa.

Karbidopa metaboliseras till två huvudsakliga metaboliter (α -metyl-3-metox-4-hydroxyfenylpropionsyra och α -metyl-3,4-dihydroxyfenylpropionsyra). Dessa två metaboliter elimineras primärt via urinen oförändrade eller som glukuroniderade konjugat. Oförändrad karbidopa står för 30% av den totala exkretionen i urin. Halveringstiden för karbidopa är cirka 2 timmar.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

De minskade svängningarna i plasmakoncentrationen av levodopa reducerar fluktuationerna i behandlingssvaret. Dosbehovet av levodopa varierar avsevärt vid Parkinsons sjukdom i komplikationsfas och det är viktigt att dosen anpassas individuellt baserat på kliniskt svar. Toleransutveckling över tid har inte observerats med Duodopa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet efter upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I reproduktionstoxikologiska studier har både levodopa och kombinationen karbidopa/levodopa orsakat visceral deformationer och skelettdeformationer hos kaniner.

Hydrazin är en nedbrytningsprodukt av karbidopa. I djurstudier visade hydrazin anmärkningsvärd systemisk toxicitet, särskilt genom inandning. Dessa studier rapporterade att hydrazin är hepatotoxiskt, har CNS-toxicitet (har dock inte beskrivits efter oral behandling) och är genotoxiskt och cancerframkallande (se även avsnitt 4.4).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Karmellosnatrium
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad: 15 veckor.

Öppnad: Används omedelbart. Produkten kan användas upp till 24 timmar efter att den tagits ur kylskåp. Kassera eventuell överbliven mängd.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2°C – 8°C).

Kassetten ska förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för öppnad förpackning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Totalmängd 100 ml i påse av PVC med skyddande hårdplasthölje (kassett), kartong med 7 kassetter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kassetterna är endast för engångsbruk.

Återanvänd inte en tidigare öppnad kassett.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

Tomma/använda kassetter lämnas till apotek för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie AB
Box 1523
171 29 Solna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19210

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2004-01-21

Datum för förnyat godkännande: 2009-01-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-27