

 5. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Duodopa, infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

22317

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Duodopa

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml indeholder 240 mg foslevodopa og 12 mg foscarbidopa.

10 ml indeholder 2.400 mg foslevodopa og 120 mg foscarbidopa.

Foslevodopa og foscarbidopa er prodrugs, der svarer til cirka 170 mg levodopa og 9 mg carbidopa pr. 1 ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Duodopa indeholder cirka 1,84 mmol (42,4 mg) natrium pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning (infusion)

Duodopa er en klar til let opaliserende opløsning i et hætteglas af glas. Opløsningen skal være fri for partikler. Duodopa kan variere fra farveløs til gul til brun og kan have en violet eller rød tone. Disse farvevariationer er forventelige og har ingen indflydelse på produktets kvalitet. Opløsningen kan blive mørkere i farven efter punktering af hætteglassets prop, eller mens den er i sprøjten.

pH-værdien er cirka 7,4. Osmolaliteten er cirka 2.200 til 2.500 mOsmol/kg, men kan gå helt op til 2.700 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af fremskreden levodopa følsom Parkinsons sygdom med svære motoriske fluktuationer og hyperkinesi eller dyskinesi, når andre tilgængelige kombinationer af lægemidler mod Parkinsons sygdom ikke har givet tilfredsstillende resultater.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Duodopa administreres som en kontinuerlig, subkutan infusion, 24 timer i døgnet.

Den anbefalede infusionshastighed ved opstart af Duodopa fastsættes ved at konvertere dagsindtaget af levodopa til levodopaækvivalenter (LE) og derefter øge det for at tage højde for en administration over 24 timer (se Initiering af behandling). Dosis kan justeres med henblik på at opnå et klinisk respons, som maksimerer den funktionelle ON-tid og minimerer antallet og varigheden af OFF-episoder og ON-episoder med generende dyskinesier. Den maksimale, anbefalede daglige dosis af foslevodopa er 6.000 mg (eller 25 ml Duodopa/dag svarende til cirka 4.260 mg levodopa/dag).

Duodopa erstatter levodopa-indeholdende lægemidler og catechol-O-methyltransferase-hæmmere (COMT-hæmmere). Om nødvendigt kan andre klasser af lægemidler mod Parkinsons sygdom indtages samtidigt.

Initiering af behandling

Patienter, der udvælges til behandling med Duodopa, skal være i stand til at forstå og bruge leveringssystemet selv eller med hjælp fra en omsorgsperson.

Patienterne skal undervises i korrekt brug af Duodopa og leveringssystemet (se Administration) før opstart af behandling med Duodopa og ved behov derefter.

Opstart af behandlingen med Duodopa omfatter tre trin.

* Trin 1: Beregn LE baseret på de levodopa-indeholdende lægemidler, der anvendes, mens patienten er vågen.
* Trin 2: Bestem infusionshastigheden pr. time for Duodopa.
* Trin 3: Bestem volumen af bolusdosis.

Trin 1: Beregn LE baseret på de levodopa-indeholdende lægemidler, der anvendes, mens patienten er vågen.

Mængden af levodopa fra alle levodopa-indeholdende formuleringer, der anvendes i dagtimerne, mens patienten er vågen (typisk 16 timer/dag), skal konverteres til LE ved hjælp af en passende multiplikationsfaktor fra tabel 1 og derefter summeres. Til denne beregning skal der kun tages højde for levodopa og COMT-hæmmere. Medtag ikke p.n-levodopa eller andre lægemidler mod eller behandlinger af Parkinsons, herunder lægemidler, der tages uden for den vågne periode (f.eks. dosering om natten), i denne beregning. Hvis der tages COMT-hæmmere inden for en 24‑timers periode, skal der anvendes en korrektionsfaktor på summen af LE, uanset dosis af COMT‑hæmmeren, som vist i tabel 1.

**Tabel 1. Beregning af levodopaækvivalenter (LE)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Levodopaformulering** | **Dosismultiplikationsfaktor**  |
| Øjeblikkelig frigivelse, herunder enteralsuspension | **1** |
| Modificeret (langsom, forsinket eller forlænget) frigivelsea | **0,75** |
| Hvis der anvendes en COMT-hæmmer, skal summen af det beregnede LE herover multipliceres med**1,33**a |
| a Den levodopa, der er indeholdt i kombinerede LD/CD/COMT-hæmmerformuleringer, tæller som øjeblikkelig frigivelse og skal lægges til LE fra alle øvrige levodopakilder, før summen multipliceres med korrektionsfaktoren for COMT-hæmmere (dvs. at COMT-korrektionsfaktoren ikke skal anvendes på den enkelte LE). CD = carbidopa; LD = levodopa; COMT = catechol-O-methyltransferase; LE = levodopaækvivalenter. |

Trin 2: Bestem infusionshastigheden pr. time for Duodopa.

Se tabel 2 for foreslåede infusionshastigheder ved opstart af Duodopa baseret på den LE, der blev beregnet i trin 1.

Infusionshastigheden pr. time for Duodopa i tabel 2 er baseret på en patients LE-indtag i løbet af en typisk 16-timers vågen periode (LE16).

Hvis den i trin 1 fastsatte LE var baseret på en vågen tid, der enten er længere eller kortere end 16 timer, skal LE justeres til en periode på 16 timer. Justeringen til en periode på 16 timer udføres ved at tage den i trin 1 beregnede LE, dividere den med det antal timer, som patienten typisk er vågen i, og derefter multiplicere med 16. Herefter kan de foreslåede infusionshastigheder til opstart af Duodopa findes i tabel 2. Et alternativ er at beregne infusionshastigheden pr. time ved opstart ved hjælp af formlen, der er angivet under tabel 2, hvor X er det antal timer, patienten er vågen/dag.

Infusionshastigheden pr. time, der bestemmes i dette trin, skal indtastes som basisinfusionshastigheden, når pumpen programmeres (se detaljerede oplysninger i brugervejledningen til pumpen).

**Tabel 2. Foreslået infusionshastighed pr. time ved opstart af Duodopa**

| **LE16 (LE fra alle orale LD-indeholdende lægemidler taget over en 16-timers vågen periode (mg))** | **Foreslået infusionshastighed pr. time ved opstart af Duodopa (ml/t)a administreret over 24 timer** |
| --- | --- |
| < 400 | 0,15 |
| 400-499 | 0,15-0,17 |
| 500-599 | 0,17-0,20 |
| 600-699 | 0,20-0,24 |
| 700-799 | 0,24-0,27 |
| 800-899 | 0,27-0,30 |
| 900-999 | 0,30-0,34 |
| 1.000-1.099 | 0,34-0,37 |
| 1.100-1.199 | 0,37-0,40 |
| 1.200-1.299 | 0,40-0,44 |
| 1.300-1.399 | 0,44-0,47 |
| 1.400-1.499 | 0,47-0,51 |
| 1.500-1.599 | 0,51-0,54 |
| 1.600-1.699 | 0,54-0,57 |
| 1.700-1.799 | 0,57-0,61 |
| 1.800-1.899 | 0,61-0,64 |
| 1.900-1.999 | 0,64-0,68 |
| 2.000-2.099 | 0,68-0,71 |
| 2.100-2.199 | 0,71-0,74 |
| 2.200-2.299 | 0,74-0,78 |
| 2.300-2.399 | 0,78-0,81 |
| 2.400-2.499 | 0,81-0,84 |
| 2.500-2.599 | 0,84-0,88 |
| 2.600-2.699 | 0,88-0,91 |
| 2.700-2.799 | 0,91-0,94 |
| 2.800-2.899 | 0,94-0,98 |
| 2.900-2.999 | 0,98-1,01 |
| 3.000-3.099 | 1,01-1,04 |
| > 3.100 | 1,04 |
| a Infusionshastigheden pr. time kan beregnes ved hjælp af følgende formel, hvor X er det antal timer, hvor patienten er vågen, som bruges til at bestemme LE (f.eks. X = 16, i tabellen herover).Infusionshastighed pr. time (ml/t) = [(LE∙ 0,92 ∙ 1,41) ∕ 240] ∕ X Antagelser, der anvendes til at generere den "Foreslåede infusionshastighed pr. time ved opstart af Duodopa":* Samlet daglig LE over 16 timer øges med 50 % for at tage højde for 24‑timers dosering
* Subkutan foslevodopa har en biotilgængelighed, der er 8 % større end enteralt absorberet levodopa
* Det molekylære vægtforhold mellem foslevodopa og levodopa er 1,41:1
* En milliliter Duodopa indeholder 240 mg foslevodopa og 12 mg foscarbidopa
* De fleste patienter med Parkinsons sygdom behandles med orale lægemidler mod Parkinson i deres vågne tid (typisk behandlingsperiode 16 timer/dag). Når den påkrævede mængde af foslevodopa over denne 16‑timers periode er blevet beregnet, divideres den med 240 mg for at bestemme det antal milliliter, der er brug for over 16‑timers perioden, og divideres derefter med 16 timer for at fastlægge infusionshastigheden pr. time

LE = levodopaækvivalenter; LD = levodopa. |

Trin 3: Bestem volumen af bolusdosis.

Der kan administreres en bolusdosis umiddelbart forud for igangsætningen af den timebaserede infusion for hurtigt at opnå symptomkontrol ved opstart af Duodopa-behandling i en OFF-tilstand (eller hvis pumpen har været slukket i mere end 3 timer). Bolusdoser kan administreres enten via pumpen eller ved hjælp af orale carbidopa-levodopatabletter med øjeblikkelig frigivelse.

Tabel 3 viser det anbefalede volumen (ml) af Duodopa, der skal programmeres som bolusdosis på pumpen (se detaljerede oplysninger i brugervejledningen til pumpen), og den tilsvarende mængde (mg) levodopa med øjeblikkelig frigivelse, uden hensyn til den samtidigt administrerede perifere DOPA-decarboxylasehæmmer (f.eks. carbidopa, benserazid).

**Tabel 3. Bestemmelse af anbefalet volumen af Duodopa til bolusdosis**

|  |  |
| --- | --- |
| **Anbefalet bolusdosisvolumen (ml), der skal programmeres på pumpen** | **Anslået tilsvarende mængde levodopa (mg)** |
| 0,6 | 100 |
| 0,9-1,2 | 150-200 |
| 1,5-1,8 | 250-300 |
| 2,0 | 350 |
| 0,1 ml Duodopa indeholder 24 mg foslevodopa (svarende til cirka 17 mg levodopa). Pumpen er i stand til at levere en bolusdosis i intervallet fra 0,1 ml til maksimalt 3,0 ml i trin på 0,1 ml.  |

Optimering og vedligeholdelse

Sundhedspersonalet kan justere infusionshastigheden pr. time ved opstarten for at opnå det optimale kliniske respons for patienten. Infusionshastigheden pr. time skal leveres kontinuerligt over den 24 timer lange daglige infusionsperiode. Hvis det ønskes, kan sundhedspersonalet programmere og aktivere 2 alternative infusionshastigheder pr. time (lav/høj). Alle infusionshastigheder kan justeres i trin på 0,01 ml/t (hvilket svarer til cirka 1,7 mg levodopa/time). Hastigheden bør ikke overstige 1,04 ml/t (eller cirka 4.260 mg levodopa/dag [6.000 mg foslevodopa/dag]). Pumpen er udstyret med adgangsbeskyttelse til dosiskonfigurationen for at forhindre, at patienterne kan ændre de på forhånd programmerede flowhastigheder eller ekstra dosis‑funktionaliteten.

Duodopa kan ved behov og baseret på sundhedspersonalet skøn tages alene eller med andre samtidige lægemidler mod Parkinsons sygdom. Under Duodopa-infusionen kan det overvejes at reducere brugen af andre samtidige lægemidler mod Parkinsons sygdom, efterfulgt af en justering af Duodopa-doseringen. Samtidig anvendelse af Duodopa med andre levodopa-indeholdende lægemidler eller med lægemidler, som på signifikant vis regulerer de synaptiske dopaminniveauer (som f.eks. COMT-hæmmere), er ikke blevet undersøgt.

Alternativ flowhastighed

Pumpen gør det også muligt at programmere 2 alternative infusionshastigheder (lav/høj) som en valgmulighed for patienten. De alternative infusionshastigheder skal aktiveres og programmeres på forhånd af sundhedspersonalet og kan vælges af patienten for at tage højde for ændringer i funktionelle krav. F.eks. kan doseringen sænkes om natten, eller den kan øges i tilfælde af længerevarende intens aktivitet (se detaljerede oplysninger i brugervejledningen til pumpen).

Ekstra doser

Hvis funktionen aktiveres af sundhedspersonalet, kan patienten selvadministrere en ekstra dosis for at håndtere akutte OFF-symptomer, der måtte opstå under den kontinuerlige infusion. Volumen for denne ekstra dosis kan vælges ud fra 5 valgmuligheder (se tabel 4). Ekstra dosis-funktionen er begrænset til maksimalt 1 ekstra dosis pr. time. Hvis patienten anvender 5 eller flere ekstra doser i løbet af den daglige behandlingsperiode på 24 timer, skal det overvejes at revidere basisinfusionshastigheden. Muligheden for at aktivere denne funktion samt den minimumstid, der kræves mellem ekstra doser, bestemmes af sundhedspersonalet og kan ikke ændres af patienten (se detaljerede oplysninger om programmering af ekstra dosis-funktionen i brugervejledningen til pumpen).

**Tabel 4. Muligheden for ekstra dosis af Duodopa**

|  |  |
| --- | --- |
| **Volumen afDuodopa(ml)** | **Levodopaækvivalenter (mg)** |
| 0,10 | 17 |
| 0,15 | 25,5 |
| 0,20 | 34 |
| 0,25 | 42,5 |
| 0,30 | 51 |

**Administration**

Duodopa administreres subkutant, fortrinsvist i abdomen, idet der undgås et område med en radius på 5 cm omkring navlen. Brug aseptisk teknik under klargøring og administration af dette produkt. Infusionssættet (kanylen) kan forblive på plads i op til 3 dage, når lægemidlet infunderes kontinuerligt. Skift infusionssted og brug et nyt infusionssæt mindst hver 3. dag. Det anbefales, at det nye infusionssted er mindst 2,5 cm væk fra infusionssteder, der har været anvendt i de foregående 12 dage. Duodopa må ikke infunderes i områder, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød eller hård ved berøring. Duodopa må kun administreres med Vyafuser-pumpen (se detaljerede oplysninger i brugervejledningen til pumpen) ved hjælp af sterile infusionskomponenter til engangsbrug (sprøjte, infusionssæt og hætteglasadapter), der er godkendt til denne anvendelse. Patienterne skal undervises i korrekt brug af Duodopa og leveringssystemet (pumpe, hætteglas med opløsning, hætteglasadapter, sprøjte, infusionssæt, bæretilbehør, genopladeligt batteri og oplader) før opstart af behandling med Duodopa og ved behov derefter.

I et farmakokinetisk overkrydsningsstudie resulterede administration af Duodopa via armen og låret i næsten den samme eksponering som via abdomen (se pkt. 5.2 Absorption). Den langsigtede sikkerhed og virkning af administration i arm og lår er ikke blevet evalueret.

Lægemidlet skal opbevares og håndteres som beskrevet i pkt. 6.4 Særlige opbevaringsforhold. Hætteglassene med lægemiddel er kun til engangsbrug. Så snart indholdet fra et hætteglas er blevet overført til sprøjten, skal indholdet i sprøjten administreres inden for 24 timer. Brugte lægemiddelhætteglas og sprøjter skal bortskaffes i henhold til lokale forskrifter. Sprøjterne skal bortskaffes, også selv om der er produktrester i dem, som angivet af sundhedspersonalet (se pkt. 6.6 Regler for bortskaffelse).

Afbrydelse af behandlingen

Pludselig seponering eller hurtig reduktion af Duodopa-dosis uden administration af alternativ dopaminerg behandling skal generelt undgås (se pkt. 4.4).

Duodopa kan afbrydes kortvarigt uden yderligere tiltag, som f.eks. når patienten går i brusebad. Ved afbrydelser, der varer længere end 1 time, skal der anvendes et nyt infusionssæt (slange og kanyle) og skiftes til et andet infusionssted. Hvis infusionen har været afbrudt længere end 3 timer, kan patienten også selvadministrere en bolusdosis, hvis sundhedspersonalet har aktiveret denne mulighed, for hurtigt at genetablere symptomkontrol.

Hvis behandlingen med Duodopa afbrydes i længere tid (> 24 timer) eller seponeres permanent, skal sundhedspersonalet fastlægge en passende alternativ dopaminerg behandling (f.eks. oral levodopa/carbidopa). Behandlingen med Duodopa kan når som helst genoptages ved at følge instruktionerne for opstart af Duodopa (se pkt. 4.2 Initiering af behandling).

Særlige populationer

Duodopa infusionsvæskes farmakokinetik i særlige populationer er ikke undersøgt. Duodopa er beregnet til brug hos patienter med Parkinsons sygdom, som allerede er på stabil dosis af oral levodopa. Forskellene i eksponering betragtes ikke som klinisk signifikante, fordi Duodopa optimeres, så snart patienten påbegynder behandlingen. Derfor forventes kovariate virkninger ikke at påvirke den kliniske virkning og sikkerhed. Se pkt. 5.2 for yderligere oplysninger om levodopas og carbidopas farmakokinetik hos særlige populationer.

**4.3 Kontraindikationer**

Duodopaer kontraindiceret hos patienter med:

* overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* snævervinklet glaukom.
* alvorlig hjerteinsufficiens.
* akut slagtilfælde.
* alvorlige hjerterytmeforstyrrelser.
* ikke-selektive MAO-hæmmere og selektive MAO-type A-hæmmere er kontraindicerede ved brug af Duodopa. Disse hæmmere skal seponeres mindst to uger inden påbegyndelse af behandling med Duodopa. Duodopa kan administreres samtidig med fremstillerens anbefalede dosis af en MAO-hæmmer med selektivitet for MAO-type B (f.eks. selegilin HCl) (se pkt. 4.5).
* tilstande, hvor lægemidler med adrenerg aktivitet er kontraindiceret, f.eks. fæokromocytom, hyperthyroidisme og Cushings syndrom.

Eftersom levodopa kan aktivere ondartede melanomer, bør Duodopa ikke anvendes hos patienter med mistænkelige ikke-diagnosticerede hudlæsioner eller med melanomer i anamnesen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende Duodopa

Adskillige advarsler og forsigtighedsregler nedenfor er generiske for levodopa og derfor også for Duodopa.

* Duodopa anbefales ikke til behandling af lægemiddelinducerede ekstrapyramidale reaktioner.
* Duodopa behandling bør administreres med forsigtighed til patienter med alvorlig kardiovaskulær eller pulmonal sygdom, astma bronchiale, nyre-, lever- eller endokrine sygdomme eller tidligere mavesårslidelse eller kramper.
* Hos patienter, der tidligere har haft myokardieinfarkt og som har efterfølgende atrium nodale eller ventrikulære arytmier, skal hjertefunktionen overvåges med særlig omhu i den periode, hvor initial dosisjustering foretages.
* Alle patienter, der behandles med Duodopa, skal overvåges omhyggeligt med hensyn til udvikling af mentale forandringer, depression med suicidale tendenser og andre alvorlige mentale forandringer. Patienter med tidligere eller eksisterende psykoser skal behandles med forsigtighed. Hallucinationer kan forekomme med en højere hyppighed hos patienter behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger indeholdende levodopa, herunder Duodopa. Det anbefales at genoverveje behandlingen, hvis sådanne symptomer opstår.
* Samtidig administration af antipsykotika med dopaminreceptor-blokerende egenskaber, specielt D2‑receptor-antagonister, bør ske med forsigtighed, og patienten bør observeres omhyggeligt for aftagende antiparkinson-effekt eller forværring af parkinsonsymptomer (se pkt. 4.5).
* Patienter med kronisk åbenvinklet glaukom kan behandles med Duodopa med forsigtighed, forudsat at det intraokulære tryk er velkontrolleret og patienten overvåges nøje med hensyn til ændringer i det intraokulære tryk under behandlingen.
* Duodopa kan inducere ortostatisk hypotension. Duodopa bør derfor gives med forsigtighed til patienter der anvender andre lægemidler, som kan forårsage ortostatisk hypotension (se pkt. 4.5).
* Levodopa er blevet forbundet med somnolens og episoder med pludselig indsættende søvn hos patienter med Parkinsons sygdom, og der bør derfor udvises forsigtighed ved bilkørsel og betjening af maskiner (se pkt. 4.7).
* Et symptomkompleks, der ligner malignt neuroleptikasyndrom (NMS), og som omfatter muskelstivhed, forhøjet kropstemperatur, mentale forandringer (f.eks. agitation, konfusion, koma) og øget serumkreatinfosfokinase, er rapporteret ved pludselig seponering af anti-parkinsonmidler. Hos patienter med Parkinsons sygdom er rhabdomyolyse sekundært til NMS eller alvorlige dyskinesier sjældent observeret. Patienterne bør derfor observeres nøje, når dosis af levodopa/carbidopa-kombinationer pludseligt reduceres eller seponeres, især hvis patienterne desuden får antipsykotika. Hverken NMS eller rhabdomyolyse er rapporteret i forbindelse med Duodopa.
* Patienterne skal monitoreres regelmæssigt for udvikling af impulskontrol-problemer. Patienter og omsorgspersoner skal gøres opmærksomme på, at adfærdssymptomer på impulskontrol-problemer inklusive patologisk spillelidenskab, øget libido og hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger indeholdende levodopa, inklusive Duodopa. Det anbefales at genoverveje behandlingen, hvis sådanne symptomer opstår.
* Epidemiologiske undersøgelser har vist, at Parkinson-patienter har en højere risiko for at udvikle melanomer end befolkningen som helhed. Det er uklart, om den observerede øgede risiko skyldtes Parkinsons sygdom eller andre faktorer såsom lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom. Patienter og sundhedspersoner opfordres derfor til regelmæssigt at monitorere for melanomer under brugen af Duodopa, uanset indikation. Ideelt set bør de regelmæssige hudundersøgelser udføres af relevant kvalificerede personer (f.eks. dermatologer).
* Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en addiktiv forstyrrelse, der medfører overdreven brug af lægemidlet, som er set hos visse patienter, der er blevet behandlet med carbidopa/levodopa. Før initiering af behandling skal patienter og omsorgspersoner advares om den potentielle risiko for udvikling af DDS.
* Det kan være nødvendigt at reducere Duodopa dosis for at undgå levodopa-inducerede dyskinesier.
* Det anbefales jævnligt at vurdere den hepatiske, hæmatopoietiske, kardiovaskulære og renale funktion ved langvarig behandling med Duodopa.
* Duodopa indeholder hydrazin, et nedbrydningsprodukt fra foscarbidopa, som kan være genotoksisk og muligvis karcinogent. Den mediane daglige dosis af Duodopa er cirka 2.541 mg/dag foslevodopa og 127 mg/dag foscarbidopa. Den maksimale anbefalede daglige dosis er 6.- 000 mg foslevodopa og 300 mg foscarbidopa. Dette medfører en gennemsnitlig hydrazineksponering på 0,2 mg/dag med et maksimum på 0,5 mg/dag. Den kliniske betydning af denne hydrazineksponering kendes ikke.
* Nedsat evne til at anvende leveringssystemet kan føre til komplikationer. Hos disse patienter skal en omsorgsperson (f.eks. en sygeplejerske eller pårørende) assistere patienten.
* En pludselig eller gradvis forværring af bradykinesier kan indikere en obstruktion i udstyret af hvilken som helst årsag og skal undersøges.
* Der er rapporteret om polyneuropati hos patienter, der er blevet behandlet med produkter, der indeholder levodopa/carbidopa. Før behandlingsstart og regelmæssigt derefter skal patienterne vurderes for tegn på eller tidligere forekomst af polyneuropati og kendte risikofaktorer.
* Der har været rapporteret om reaktioner på infusionsstedet (se pkt. 4.8) hos patienter, der får Duodopa. Der skal følges aseptiske teknikker under anvendelsen af dette lægemiddel, og hyppig rotation af infusionsstedet anbefales for at reducere risikoen. I kliniske studier oplevede få patienter, som rapporterede om reaktioner på infusionsstedet, også infektioner på infusionsstedet. Derfor tilrådes nøje overvågning af alvorlige reaktioner på infusionsstedet og infektioner på infusionsstedet.

Duodopa indeholder natrium

Duodopa indeholder 42,4 mg (cirka 1,84 mmol) natrium pr. ml, svarende til 2,1 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium. Den maksimale dosis af dette lægemiddel indeholder 54 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium.

Duodopa har et højt indhold af natrium. Dette skal tages i betragtning, især for patienter på en diæt med lavt natriumindhold.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Duodopa. Følgende interaktioner er kendt fra den generiske kombination af levodopa/carbidopa.

Forsigtighed er nødvendig ved samtidig administration af Duodopa og følgende lægemidler:

Antihypertensiva

Symptomatisk postural hypotension er forekommet, når kombinationer af levodopa og en decarboxylase-hæmmer er tilføjet behandlingen af patienter, der allerede får antihypertensiva. Dosisjustering af det antihypertensive lægemiddel kan være nødvendig.

Antidepressiva

Der har været sjældne rapporter om bivirkninger, inklusive hypertension og dyskinesier, udløst af samtidig administration af tricykliske antidepressiva (f.eks. amoxapin og trimipramin) og præparater med carbidopa/levodopa.

COMT-hæmmere (f.eks. tolcapon, entacapon, opicapon)

Samtidig anvendelse af COMT (catechol-O-methyltransferase)-hæmmere og Duodopa kan øge levodopas biotilgængelighed. En dosisjustering af Duodopa kan være nødvendig.

Andre lægemidler

Dopaminreceptorantagonister (nogle antipsykotika, f.eks. phenothiaziner, butyrophenoner og risperidon og antiemetika, f.eks. metoclopramid), benzodiazepiner, isoniazid, phenytoin og papaverin kan reducere den terapeutiske virkning af levodopa. Patienter, som tager disse lægemidler sammen med Duodopa, bør overvåges nøje med henblik på tab af terapeutisk respons.

MAO-hæmmere er kontraindicerede hos patienter, som tager Duodopa, med undtagelse af MAO-B-selektive hæmmere (f.eks. selegilin HCl). Det kan være nødvendigt at sænke Duodopa-dosen, når en MAO-hæmmer, der er selektiv for type B, tilføjes.

Samtidig anvendelse af selegilin og levodopa/carbidopa har været associeret med svær ortostatisk hypotension.

Amantadin har en synergistisk virkning med levodopa og kan øge levodopa-relaterede bivirkninger. En dosisjustering af Duodopa kan være nødvendig.

Sympatomimetika (f.eks. adrenerge lægemidler ikke begrænset til – salbutamol, phenylephrin, isoproterenol, dobutamin) kan øge kardiovaskulære bivirkninger relateret til levodopa.

Foscarbidopa er blevet identificeret som en potentiel induktor af CYP1A2 *in vitro*. Der skal udvises forsigtighed, når Duodopa ordineres i kombination med følsomme CYP1A2-substrater (f.eks. fluvoxamin, clozapin, caffein, theophyllin, duloxetin og melatonin). Der er ikke udført kliniske lægemiddelinteraktionsstudier med henblik på at vurdere den kliniske relevans af dette fund.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Duodopa til gravide kvinder. Dyreforsøg med levodopa og carbidopa har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Duodopa bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre fordelene for moderen opvejer de mulige risici for fosteret.

Amning

Levodopa og muligvis levodopametabolitter udskilles i human mælk. Der er set laktationshæmning under behandling med levodopa.

Det er ukendt, om carbidopa eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Dyreforsøg har vist udskillelse af carbidopa i mælken hos dyr.

Der er utilstrækkelige oplysninger om virkningen af Duodopa eller dets metabolitter hos nyfødte/spædbørn. Amning skal ophøre under behandling med Duodopa.

Fertilitet

I reproduktionsstudier sås der ingen indvirkning på fertiliteten hos rotter, der fik levodopa/carbidopa.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Duodopa kan i væsentlig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Levodopa og carbidopa kan give anledning til svimmelhed og ortostatisk hypotension. Derfor skal der udvises forsigtighed ved bilkørsel samt betjening af maskiner. Patienter, som behandles med Duodopa, og som viser tegn på somnolens og/eller pludselige søvnanfald, skal rådes til at afstå fra at køre bil eller deltage i aktiviteter, hvor nedsat årvågenhed kan føre til risiko for alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f.eks. betjene maskiner), indtil disse gentagende episoder og somnolens er ophørt (se også pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger (≥ 10 %), der blev rapporteret i alle fase 3-studier hos patienter, der blev eksponeret for Duodopa, var hændelser på infusionsstedet (erytem på infusionsstedet, cellulitis på infusionsstedet, knude på infusionsstedet, smerte på infusionsstedet, ødem på infusionsstedet, reaktion på infusionsstedet og infektion på infusionsstedet), hallucinationer, fald og angst.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger, der er rapporteret i alle fase 3-studier hos patienter, der blev eksponeret for Duodopa (379 patienter med en samlet eksponering på 414,3 person-år, 230 forsøgspersoner eksponeret i ≥ 6 måneder, 204 forsøgspersoner eksponeret i ≥ 12 måneder) eller data fra Duodopa enteralgel, baseret på behandlingsbetingede hyppigheder, uanset tildelt kausalitet, præsenteres i tabel 5 anført i henhold til MedDRA-systemorganklasser. Bivirkningshyppigheden baseres på følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000) og meget sjælden (< 1/10 000).

**Tabel 5. Liste over bivirkninger**

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Meget almindelig | Cellulitis på infusionsstedetInfektion på infusionsstedetUrinvejsinfektionb |
| Almindeliga | Absces på infusionsstedet |
| Blod og lymfesystem | Almindelig | Anæmib |
| Ikke almindelig | LeukopenibTrombocytopenib |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Anafylaktisk reaktionb,e |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | Nedsat appetit |
| Psykiske forstyrrelser | Meget almindelig | AngstDepressionHallucinationc |
| Almindelig | Unormale drømmebAgitationbKonfusionVrangforestillingerImpulskontrol-problemerSøvnløshedParanoiaPsykotiske forstyrrelserSøvnanfaldbSøvnforstyrrelserbSelvmordstanker |
| Ikke almindelig | Fuldbyrdet selvmordbDemensbDesorienteringbDopaminergt dysreguleringssyndromEuforibFrygtbØget libidobMareridtbSelvmordsforsøgb |
| Sjælden | Unormale tankerb |
| Nervesystemet | Almindelig | Kognitive forstyrrelserSvimmelhedPostural svimmelhedDyskinesiDystoniHovedpineHypoæstesiOn-off-fænomenParæstesiPolyneuropatidSomnolensSynkopeTremorb |
| Ikke almindelig | AtaksibKramperbGangforstyrrelserb |
| Øjne | Ikke almindelig | Snævervinklet glaukombBlepharospasmebDobbeltsynbOptisk iskæmisk neuropatibSløret synb |
| Hjerte | Almindelig | Uregelmæssig hjertefrekvensb |
| Ikke almindelig | Palpitationer |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | HypertensionHypotensionOrtostatisk hypotension |
| Ikke almindelig | Flebitisb |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | DyspnøOrofaryngeale smerterb |
| Ikke almindelig | Dysfonib |
| Sjælden | Unormal respirationb |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Abdominal udspilingbAbdominalsmerterObstipationDiarréMundtørhedSmagsforstyrrelserbDyspepsibDysfagibFlatulensbKvalmeOpkastning |
| Ikke almindelig | Øget spytsekretionb |
| Sjælden | BruksismebMisfarvning af spytbGlossalgibHikkeb  |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | KontaktdermatitbHyperhidrosebPruritus Udslæt |
| Ikke almindelig | AlopecibErytembUrticariab |
| Sjælden | Misfarvning af svedbMalignt melanomb |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Almindelig | MuskelspasmerNakkesmerterb |
| Nyrer og urinveje | Almindelig | UrininkontinensUrinretention |
| Ikke almindelig | Kromaturib |
| Sjælden | Priapismeb |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Erytem på infusionsstedetReaktion på infusionsstedetKnude på infusionsstedetØdem på infusionsstedetSmerte på infusionsstedet |
| Almindeliga | AsteniTræthedBlå mærker på infusionsstedetEksfoliation på infusionsstedetEkstravasation på infusionsstedetHæmatom på infusionsstedetBlødning på infusionsstedetInduration på infusionsstedetInflammation på infusionsstedetIrritation på infusionsstedetAnsamling på infusionsstedetPapel på infusionsstedetPruritus på infusionsstedetUdslæt på infusionsstedetHævelse på infusionsstedetUtilpashedPerifert ødemSmerterb |
| Ikke almindelig | Brystsmerterb |
| Undersøgelser | Almindelig | Forhøjet aminosyreniveau(forhøjet methylmalonsyre)bForhøjet homocysteinniveau i blodetbB6-vitaminmangelB12-vitaminmangelbVægttabVægtøgningb |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Meget almindelig | Fald |
| a Almindelige bivirkninger med relation til hændelser på infusionsstedet medtaget hvis ≥ 2 %. b Disse bivirkninger blev identificeret med Duodopa enteralgel som lægemiddelrelaterede hændelser. Disse hændelser blev imidlertid ikke betragtet som bivirkninger ved Duodopa infusionsvæske. c Hallucination inkluderer hallucination, visuel hallucination, auditiv hallucination, lugte hallucination, taktil hallucination og blandet hallucination.d Polyneuropati inkluderer perifer neuropati, polyneuropati, nedsat vibrationssans, perifer sensorisk neuropati, føleforstyrrelser og sansetab.e Baseret på data efter markedsføring.  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Hændelser på infusionsstedet*

I fase 3-studierne var de mest almindelige uønskede hændelser, der var relateret til Duodopa, reaktioner på infusionsstedet 77,6 % (N=294) og infektioner på infusionsstedet 41,4 % (N=157). I de kliniske studier med Duodopa blev der observeret hændelser på infusionsstedet, herunder reaktioner og infektioner på infusionsstedet, som ofte ses i forbindelse med subkutane infusioner. De fleste af disse hændelser på infusionsstedet var ikke alvorlige og lette eller moderate i sværhedsgrad, og de ophørte spontant eller med behandling som f.eks. antibiotika og/eller incision og drænage. Tre patienter med infektioner på infusionsstedet havde komplikationer i form af sepsis, som resulterede i hospitalsindlæggelse. Hold øje med hudforandringer på infusionsstedet som kan tyde på en potentiel infektion, som f.eks. rødme, varme, hævelse, smerter eller misfarvning, når du trykker på det. Der skal følges aseptiske teknikker under brugen af dette lægemiddel, lige som det skal overvejes at skifte infusionssted oftere end hver 3. dag under anvendelse af et nyt infusionssæt, hvis der konstateres sådanne hudforandringer. Det anbefales, at det nye infusionssted er mindst 2,5 cm væk fra infusionssteder, der har været anvendt i de foregående 12 dage.

*Laboratorieværdier*

Følgende ændrede laboratorieværdier er rapporteret i forbindelse med levodopa/carbidopa-behandling og bør derfor kendes, når patienter behandles med Duodopa: Forhøjet urinkvælstof, alkaliske fosfataser, serum-ASAT, serum-ALAT, LDH, bilirubin, blodsukker, kreatinin, urinsyre og positiv Coombs test samt lavere værdier af hæmoglobin og hæmatokrit. Leukocytter, bakterier og blod i urinen er rapporteret. Levodopa/carbidopa og dermed Duodopa kan forårsage et falsk positivt resultat, når teststrimler benyttes til undersøgelse af ketonstoffer i urinen. Denne reaktion ændres ikke ved kogning af urinprøven. Brug af glukoseoxidasemetoder kan give falsk negative resultater for glukosuri.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering med Duodopa skal infusionen øjeblikkeligt afbrydes. Behandlingen af en akut overdosering med Duodopa er den samme som den ved akut overdosering med levodopa. Pyridoxin har imidlertid ingen effekt på modvirkningen af Duodopas virkning. EKG-overvågning bør udføres og patienten bør følges nøje for udvikling af kardielle arytmier; om nødvendigt bør der gives en passende behandling mod arytmier. Patienten skal også overvåges for hypotension. Muligheden for, at patienten har taget andre lægemidler samtidigt med Duodopa, bør overvejes.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-parkinson midler, foslevodopa og decarboxylase-hæmmer, ATC-kode: N04BA07.

Virkningsmekanisme

Duodopa (foslevodopa/foscarbidopa) 240 mg/12 mg pr. ml infusionsvæske, opløsning er en prodrug-kombination af levodopamonophosphat og carbidopamonophosphat (forhold 20:1) i en opløsning til 24 timer/dag kontinuerlig subkutan infusion hos patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, som ikke er passende kontrolleret med aktuel medicinsk behandling. Foslevodopa og foscarbidopa konverteres *in vivo* til levodopa og carbidopa. Levodopa lindrer symptomerne på Parkinsons sygdom efter decarboxylering til dopamin i hjernen. Carbidopa, som ikke krydser blod-hjerne-barrieren, hæmmer den ekstracerebrale decarboxylering af levodopa til dopamin, hvilket betyder, at en større mængde levodopa bliver tilgængelig for transport til hjernen og omdannelse til dopamin.

Farmakodynamisk virkning

Subkutan administration af Duodopa og enteral administration af Duodopa har vist sig at have sammenlignelig levodopa Cmax, AUC og fluktuationsgrad, hvilket understøtter en sammenlignelig virkningsprofil. Ved at opnå de samme koncentrationer af levodopa som Duodopa enteralgel reducerer Duodopa infusionsvæske motoriske fluktuationer og øger ON-tiden hos patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, som responderer på levodopa. De motoriske fluktuationer og hyperkinesier eller dyskinesier reduceres, fordi plasmakoncentrationen af levodopa holdes på et stabilt niveau inden for det smalle terapeutiske vindue. Terapeutisk virkning på motoriske symptomer (ON-tilstand) opnås på den første behandlingsdag.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Studier med Duodopa enteral gel formulering*

Duodopa enteralgels virkning blev bekræftet i to identisk designede, randomiserede, dobbeltblindede, double-dummy, aktivkontrollerede fase 3‑studier med parallelle grupper, der blev gennemført på flere centre over 12 uger med henblik på at undersøge virkningen og tolerabiliteten af samt sikkerheden ved Duodopa enteralgel systemet sammenlignet med levodopa/carbidopa 100/25 mg-tabletter. Studierne blev gennemført med patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, som responderede på levodopa og havde vedvarende motoriske fluktuationer på trods af optimeret behandling med oral levodopa/carbidopa samt andre tilgængelige lægemidler mod Parkinsons sygdom, og i alt 71 patienter deltog. Resultaterne af de to studier blev kombineret, og én analyse blev gennemført.

Analysen af det primære virkningsendepunkt, ændring i normaliseret OFF-tid (*baseline* til endepunkt) baseret på data fra Parkinson's Disease Diary (PD-dagbog) ved hjælp af fremførelse af sidste observation, viste en statistisk signifikant forskel i mindste kvadraters gennemsnit til fordel for Duodopa-behandlingsgruppen (tabel 6).

Resultaterne for det primære endepunkt blev understøttet af en MMRM-analyse (Mixed Model Repeated Measures), der undersøgte ændringen fra *baseline* til hvert enkelt studiebesøg efter *baseline*. Denne analyse af OFF-tid viste en statistisk signifikant større forbedring for Duodopa-gruppen i forhold til den aktive kontrolgruppe i uge 4, og forbedringen var statistisk signifikant i uge 8, 10 og 12.

Denne ændring i OFF-tid blev forbundet med en statistisk signifikant forskel fra *baseline*, baseret på mindste kvadraters gennemsnit, i den gennemsnitlige, daglige, normaliserede ON-tid uden generende dyskinesier mellem behandlingsgruppen med Duodopa enteralgel og gruppen med aktiv kontrol på grundlag af data fra PD-dagbogen. Værdierne ved *baseline* blev registreret tre dage før randomisering og efter 28 dages oral behandlingsstandardisering.

**Tabel 6. Ændring fra *baseline* til endepunkt i OFF-tid og ON-tid uden generende dyskinesier**

| **Behandlingsgruppe** | **N** | **Middelværdi ved *baseline*(SD)(timer)** | **Middelværdi ved endepunkt(SD)(timer)** | **Mindste kvadraters gennemsnit (SE)for ændring(timer)** | **Mindste kvadraters gennemsnit (SE)for forskel(timer)** | ***P*-værdi** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Primær måling: OFF-tid** |
| Aktiv kontrola | 31 | 6,90 (2,06) | 4,95 (2,04) | -2,14 (0,66) |   |   |
| Duodopa enteralgel | 35 | 6,32 (1,72) | 3,05 (2,52) | -4,04 (0,65) | -1,91 (0,57) | 0,0015 |
| **Vigtig sekundær måling: ON-tid uden generende dyskinesier** |
| Aktiv kontrol  | 31 | 8,04 (2,09) | 9,92 (2,62) | 2,24 (0,76) |   |   |
| Duodopa enteralgel | 35 | 8,70 (2,01) | 11,95 (2,67) | 4,11 (0,75) | 1,86 (0,65) | 0,0059 |
| SD = standardafvigelse; SE = standardfejla. Aktiv kontrol, oral levodopa/carbidopa 100/25 mg-tabletter (Sinemet overindkapslede tabletter)  |

Analyser af andre sekundære virkningsendepunkter (hierarkisk testning) påviste statistisk signifikante resultater for Duodopa enteralgel sammenlignet med oral levodopa/carbidopa, for så vidt angår Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) Summary Index (*et Parkinsons sygdomsrelateret livskvalitetsindeks*), Clinical Global Impression (CGI-I)-score og Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part II-score (dagligdagsaktiviteter (ADL)). Spørgeskemaet PDQ-39 Summary Index viste et fald fra *baseline* på 10,9 point i uge 12 for den gruppe, der fik Duodopa enteralgel. Andre sekundære endepunkter, UPDRS Part III-score, EQ-5D (EuroQol 5-dimensions) Summary Index og samlet score for ZBI (Zarit Burden Interview), var ikke statistisk signifikante baseret på den hierarkiske testprocedure.

Et åbent fase 3-multicenterstudie med en enkelt behandlingsgruppe, hvori 354 patienter deltog, blev gennemført for at vurdere sikkerheden og tolerabiliteten over længere tid ved administration af Duodopa i 12 måneder. Studiepopulationen var patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, som responderer på levodopa, og motoriske fluktuationer på trods af optimeret behandling med tilgængelige lægemidler mod Parkinsons sygdom. Den gennemsnitlige daglige normaliserede OFF-tid ændredes med -4,44 timer fra *baseline* til endepunkt (6,77 timer ved *baseline* og 2,32 timer ved endepunkt), med en tilsvarende stigning på 4,8 timer i ON-tid uden generende dyskinesi.

Et åbent, randomiseret fase 3-multicenterstudie blev gennemført over 12 uger hos 61 patienter for at vurdere virkningen af Duodopa enteralgel på dyskinesi sammenlignet med optimeret medicinsk behandling. Studiepopulationen var patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, som responderer på levodopa, og motoriske fluktuationer, som var utilstrækkeligt kontrolleret med optimeret medicinsk behandling og med en samlet *baseline*-score på Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) ≥ 30. Ændringen fra *baseline* til uge 12 i samlet UDysRS-score (primært virkningsendepunkt) påviste en statistisk signifikant forskel i mindste kvadraters gennemsnit (-15,05; *P* < 0,0001) til fordel for Duodopa-behandlingsgruppen sammenlignet med gruppen med optimeret medicinsk behandling. Analyse af sekundære virkningsendepunkter ved hjælp af en fast sekvenstestprocedure påviste statistisk signifikante resultater til fordel for Duodopa sammenlignet med optimeret medicinsk behandling for ON-tid uden generende dyskinesier, målt med PD-dagbog, for Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ‑8) summary index, Clinical Global Impression Change (CGI‑C)-score, UPDRS Part II-score og for OFF-tid, målt med PD-dagbog. UPDRS Part III-scoren viste ikke statistisk signifikans.

*Studier med Duodopa infusionsvæske, opløsning*

Duodopa infusionsvæske er en prodrug-kombination af levodopa monophosphat og carbidopa monophosphat (forhold 20:1) i en opløsning, der er beregnet til kontinuerlig subkutan infusion 24 timer i døgnet. Subkutan administration af Duodopa og enteral administration af Duodopa har vist sig at have sammenlignelig levodopa Cmax og AUC-parametre, hvilket understøtter en sammenlignelig virkningsprofil. Studiet viste stabil levodopa eksponering med fluktuationsværdier på 0,262 og 0,404 for henholdsvis Duodopa infusionsvæske og Duodopa enteralgel.

Efter administration af Duodopa infusionsvæske til raske frivillige opnås levodopas *steady-state* hurtigt, normalt inden for 2 timer, og det opretholdes i løbet af infusionsperioden. Figur 1 herunder viser levodopa eksponeringen efter 24 timers Duodopa-administration.

**Figur 1. Middel Levodopa eksponering efter 24 timers Duodopa-infusion**



Tid (t)

Middelkoncentration af levodopa i plasma (ng/ml)

Duodopa

Resultaterne fra et yderligere farmakokinetisk sammenligningsstudie viste, at levodopa eksponeringen var sammenlignelig mellem Duodopa infusionsvæske og Duodopa enteralgel, når begge blev givet over en 24‑timers periode.

Der blev udført et dobbeltblindet, double-dummy, randomiseret, aktivkontrolleret, fase 3-multicenterstudie for at vurdere virkningen af Duodopa hos patienter med fremskreden Parkinsons sygdom over 12 uger. I alt 145 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1, og 141 patienter fik enten kontinuerlig subkutan administration af Duodopa 24 timer/dag plus orale placebokapsler (N=74) eller kontinuerlig subkutan administration af placebo-opløsning 24 timer/dag plus orale indkapslede hurtigtvirkende (*immediate release*) carbidopa-levodopa-tabletter (N=67).

Studiepopulationen var patienter med Parkinsons sygdom, som responderede på levodopa, og hvis motoriske fluktuationer var utilstrækkeligt kontrolleret med deres aktuelle medicinske behandling, og som oplevede mindst 2,5 timers OFF-tid/dag målt ved hjælp af Parkinson’s disease (PD)-dagbøger.

Duodopa viste statistisk signifikante forbedringer fra *baseline* til uge 12 i ON-tid uden generende dyskinesier og OFF-tid sammenlignet med gruppen, der fik oral hurtigtvirkende carbidopa-levodopa (tabel 7). Andre sekundære endepunkter, motoriske oplevelser i dagligdagen, morgen-akinesi, søvn og livskvalitetsindikatorer opfyldte ikke statistisk signifikans baseret på den hierarkiske testprocedure.

**Tabel 7. Ændring fra *baseline* til endepunkt for primær og vigtig sekundær måling**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Behandlingsgruppe** | **N** | ***Baseline* Middelværdi(SD)** | **Ændring fra *baseline* til endepunkt Middelværdi(SD)** | **Mindste kvadraters gennemsnit for ændring** | **Mindste kvadraters gennemsnit for forskel** | ***P*-værdi****(95 % konfidensinterval)** |
|  |
| **Primær måling** |
| ON-tid uden generende dyskinesier (timer)a |
| Oral hurtigtvirkende carbidopa-levodopab | 67 | 9,49 (2,62) | 0,85 (3,46) | 0,97  |   |   |
| Duodopa | 73 | 9,20 (2,42) | 3,36 (3,62) | 2,72  | 1,75 | 0,0083(0,46; 3,05) |
| **Sekundær måling** |
| OFF-tid (timer)a |
| Oral hurtigtvirkende carbidopa-levodopab | 67 | 5,91 (1,88) | -0,93 (3,31) | -0,96  |   |   |
| Duodopa | 73 | 6,34 (2,27) | -3,41 (3,76) | -2,75  | -1,79  | 0,0054(-3,03; -0,54) |
| SD = standardafvigelse.a Udledt af Parkinson’s disease (PD)-dagbøger.b Oral hurtigtvirkende carbidopa-levodopa-tabletter. |

I alt 110 patienter gennemførte studiet. I løbet af den dobbeltblindede behandlingsperiode ophørte 7,5 % (N=5) af patienterne i gruppen med oral hurtigtvirkende carbidopa-levodopa og 35,1 % (N=26) i Duodopa-gruppen før tid. Den mest almindelige årsag til ophør i Duodopa-gruppen var uønskede hændelser 18,9 % (N=14). Én af de 74 patienter i Duodopa-gruppen blev udelukket fra analysen, fordi forsøgspersonen ikke havde valide *baseline*-data til virkningsmodellen (N=73 i tabel 7). Der blev også udført en J2R-sensitivitetsanalyse for at evaluere analyseresultaterne under en mere konservativ antagelse. Resultaterne af J2R-sensitivitetsanalysen stemte overens med resultaterne af den primære analyse.

Der blev gennemført et åbent fase 3-studie over 52 uger med en enkelt behandlingsgruppe med 244 patienter for at evaluere sikkerhed og tolerabilitet for 24‑timers daglig eksponering ved kontinuerlig subkutan infusion af Duodopa. Studiepopulationen var patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, som responderede på levodopa, hvis motoriske fluktuationer var utilstrækkeligt kontrolleret med den aktuelle behandling, og som oplevede mindst 2,5 timers OFF-tid pr. dag, målt ved hjælp af Parkinson’s disease (PD)-dagbøger. I alt 137 patienter gennemførte studiet. De mest almindelige årsager til ophør var uønskede hændelser (26 %) og tilbagetrækning af samtykke (16 %). Uønskede hændelser, der blev indberettet for ≥ 10 % af forsøgspersonerne, var hændelser på infusionsstedet, hallucinationer, fald, angst og svimmelhed. De mest almindelige uønskede hændelser, der var relateret til Duodopa, var hændelser på infusionsstedet, som var ikke-alvorlige, milde eller moderate i sværhedsgrad og fortog sig. Et sammendrag af Duodopas sikkerhedsprofil fra dette studie findes i pkt. 4.8 (se pkt. 4.8 Bivirkninger)*.*

Pædiatrisk population

Sikkerheden ved Duodopa hos patienter under 18 år er ikke blevet klarlagt, og brugen af lægemidlet til patienter under 18 år frarådes.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Duodopaadministreres direkte ind i det subkutane rum og absorberes hurtigt og konverteres til levodopa og carbidopa. I et fase 1‑studie hos raske frivillige kunne levodopa og carbidopa registreres i plasma inden for 30 minutter ved det første farmakokinetiske indsamlingspunkt. Hos de fleste deltagere opnåedes *steady-state* inden for 2 timer, når Duodopa blev doseret som en bolusdosis efterfulgt af kontinuerlig infusion.

Med henblik på at kunne bestemme absorptionen af Duodopa på forskellige subkutane steder fik raske frivillige administreret Duodopa i abdomen, arm og lår i et 3‑vejs overkrydsningsdesign. Farmakokinetisk analyse fra dette studie viste, at levodopa- og carbidopa-eksponeringen var næsten identisk for de 3 steder, hvilket antyder, at absorptionen af Duodopa er ensartet på forskellige subkutane steder.

Duodopa går uden om tarmen, så føde ændrer hverken absorptionen eller eksponeringen af levodopa/carbidopa.

Fordeling

Levodopas fordelingsvolumen er relativt lille. Fordelingsforholdet for levodopa mellem erytrocytter og plasma er cirka 1. Levodopas binding til plasmaproteiner er ubetydelig (< 10 %). Levodopa transporteres ind i hjernen af den mekanisme, der sørger for transporten af store neutrale aminosyrer.

Carbidopas plasmaproteinbindingsgrad er cirka 36 %. Carbidopa krydser ikke blod-hjerne-barrieren.

Både foslevodopa og foscarbidopa har lav binding til plasmaproteiner (24 % - 26 %).

Biotransformation og elimination

Foslevodopa og foscarbidopa prodrugs konverteres hurtigt af alkaliske phosphataser til levodopa og carbidopa. Levodopa metaboliseres hovedsagelig af den aromatiske aminosyre decarboxylase (AAAD) og COMT-enzymerne. Andre metaboliseringsveje er transaminering og oxidering. Decarboxyleringen af levodopa til dopamin ved AAAD er den største enzymatiske metaboliseringsvej, når der ikke samtidig administreres en enzymhæmmer. O‑metylering af levodopa ved COMT danner 3‑O‑methyldopa. Når carbidopa administreres sammen med levodopa, er eliminationshalveringstiden for levodopa cirka 1,5 timer.

Carbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter (alfa-methyl-3-methoxy-4-hydroxyphenylpropionsyre og alfa-methyl-3,4-dihydroxyphenylpropionsyre). Disse 2 metabolitter udskilles primært i urinen uomdannet eller som glukoronidkonjugater. Uomdannet carbidopa udgør 30 % af den samlede udskillelse via urinen. Eliminationshalveringstiden for carbidopa er ca. 2 timer.

Særlige populationer

Duodopa er beregnet til brug hos patienter med Parkinsons sygdom, som allerede er på stabil dosis af oral levodopa, og Duodopa-dosis optimeres, så snart patienten påbegynder behandlingen.

*Ældre*

Indvirkningen af alder på levodopas farmakokinetik efter infusion af Duodopa blev ikke specifikt evalueret. Studier med levodopa tyder på en beskeden reduktion af levodopas clearance med stigende alder.

*Nedsat nyre- eller leverfunktion*

Duodopas farmakokinetik hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion er ikke blevet undersøgt.

Den forventede daglige phosphorbelastning, der udløses af den højeste foreslåede kliniske dosis af foslevodopa/foscarbidopa (6.000/300 mg/dag af foslevodopa/foscarbidopa), er cirka 700 mg, hvilket er betydeligt mindre end den øverste grænse for referencekostindtaget fra United States National Academy of Sciences på 3.000 mg/dag. Der er dog ingen data vedrørende farmakokinetik eller sikkerhed for Duodopa hos dialysekrævende patienter med nyresygdom i slutstadiet. Derfor skal der udvises forsigtighed hos patienter med nyresygdom i slutstadiet, der er i dialyse, og som har behov for behandling med Duodopa, på grund af nyrernes nedsatte evne til at eliminere phosphat.

*Legemsvægt*

Indvirkningen af legemsvægt på levodopas farmakokinetik efter infusion af Duodopa blev ikke specifikt evalueret. Tidligere studier af levodopa har vist, at vægt øger fordelingsvolumen og kan reducere levodopa eksponering.

*Køn eller etnisk oprindelse*

Efter administration af Duodopa var carbidopa- og levodopa-eksponeringen hos både japanske og hankinesiske forsøgsdeltagere sammenlignelig med den, der sås hos kaukasiske deltagere.

Indvirkningen af køn på farmakokinetikken efter infusion af Duodopa blev ikke specifikt evalueret. Virkningen af køn på levodopas farmakokinetik er blevet evalueret, og studier antyder, at der ikke er nogen klinisk meningsfuld kønsrelateret forskel i levodopa-eksponeringen. Efter dosering af Duodopa var levodopa-eksponeringen cirka 18 % højere hos kvinder, baseret på AUC og efter at have taget højde for vægt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. I reproduktionstoksicitetsstudier forårsagede både levodopa og kombinationen af carbidopa/levodopa organ- og knogledeformationer hos kaniner.

Hydrazin er et foscarbidopa nedbrydningsprodukt. I dyreforsøg har hydrazin vist betydelig systemisk toksicitet, især ved inhalation. Forsøgene har vist, at hydrazin er hepatotoksisk, har CNS-toksicitet (selv om det ikke er beskrevet efter oral behandling) og er genotoksisk såvel som karcinogent (se også pkt. 4.4).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydroxid 10N (til pH-justering)

Koncentreret saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet

20 måneder.

Efter anbrud

Skal anvendes med det samme.

Produktet skal anvendes inden for 24 timer, efter at det er taget ud af køleskabet.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte dem mod brud.

Kan opbevares ved stuetemperatur op til maksimalt 30 °C i en enkeltstående periode på op til 28 dage. Når først hætteglasset har været opbevaret ved stuetemperatur, må produktet ikke stilles tilbage i køleskabet igen. Registrer den dato, hvor Duodopa første gang tages ud af køleskabet, i feltet på kartonen.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Lægemidlet skal have stuetemperatur forud for infusionen. Hvis hætteglasset har været på køl før anvendelsen, skal det tages ud af køleskabet og stilles ved stuetemperatur i 30 minutter uden for direkte sollys. Hvis lægemidlet har været på køl, må det ikke opvarmes (i hætteglasset eller sprøjten) på nogen anden måde end at lade det varme ved stuetemperatur. Det må f.eks. ikke opvarmes i en mikrobølgeovn eller i varmt vand.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart, farveløst type I-hætteglas af glas udstyret med en grå gummiprop og krympehætte af aluminium og turkis plastik flip-off hætte.

Sterile infusionskomponenter til engangsbrug (sprøjte, infusionssæt og hætteglasadapter), der er godkendte til brug, leveres separat.

Vyafuser-pumpen leveres separat.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Hætteglasset er kun til engangsbrug.

Hele hætteglassets indhold skal overføres til en sprøjte med henblik på administration. Opløsningen må ikke fortyndes, og der må ikke fyldes nogen som helst anden opløsning i sprøjten.

Kassér hætteglasset, så snart lægemidlet er blevet overført til sprøjten.

Et åbnet hætteglas må ikke genbruges.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Kassér hætteglasset, hvis det ikke er blevet brugt i løbet af perioden på 28 dage ved stuetemperatur.

Kassér sprøjten og eventuelt ubrugt produkt i denne, så snart lægemidlet har været i sprøjten i 24 timer. Brug ikke produktet fra det samme hætteglas eller den samme sprøjte i mere end 24 timer.

Indlægssedlen indeholder en brugsvejledning.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie A/S

Titangade 11

2200 København N

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66549

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. september 2004 (Duodopa enteralgel 20+5 mg/ml)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. august 2024