

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml geeli suoleen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 20 mg levodopaa ja 5 mg karbidopamonohydraattia.
100 ml sisältää 2000 mg levodopaa ja 500 mg karbidopamonohydraattia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli suoleen.

Luonnonvalkoinen tai kellertävä geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Edennyt, levodopaan reagoiva Parkinsonin tauti, johon liittyy vaikeita motorisia tilanvaihteluja ja hyperkinesiaa tai dyskinesiaa, eivätkä saatavilla olevat Parkinsonin taudin lääkkeiden yhdistelmät tuota tyydyttäviä tuloksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Duodopa on geeli jatkuvaan enteraaliseen annosteluun. Pitkäaikaisessa annostelussa geeli annostellaan pumpulla suoraan duodenumiin tai jejunumin yläosaan pysyvän perkutaanisen endoskooppisen gastrostomialetkun kautta, jossa letkun ulko-osa on transabdominaalinen ja sisäosa on enteraalinen. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää radiologista gastrojejunostomialetkua, jos perkutaaninen endoskooppinen gastrostomia ei sovellu jostain syystä. Avanne ja annosten määritykset tulee tehdä yhteistyössä neurologin kanssa.

Väliaikaisen nenä-suoliletkun (duodenaalinen/jejunaalinen) käyttöä tulee harkita selvittäessä, hyötykö potilas tästä hoitotavasta, ennen kuin pysyvä jejunaalinen letku asetetaan perkutaanisella endoskooppisella gastrostomialla (PEG-J). Testivaihe nenä-suoliletkun avulla voidaan kuitenkin ohittaa, ja hoito voidaan aloittaa suoraan asettamalla PEG-J, mikäli lääkäri arvioi testivaiheen olevan turha. Annostus tulee määrittellä yksilöllisesti kunkin potilaan tarpeita vastaavaksi. Tavoitteena on maksimoida päivän toiminnallinen aika (on-vaihe) vähentämällä mahdollisimman paljon off-kohtausten (bradykinesia) määrää ja kestoa sekä invalidisoivaa on-vaiheen dyskinesiaa. Ks. annossuositukset kohdassa ”Annostus”.

Alussa Duodopa tulisi antaa ainoana lääkkeenä. Muita Parkinsonin taudin lääkkeitä voidaan tarvittaessa käyttää samanaikaisesti. Duodopan antoon saa käyttää ainoastaan CADD-legacy 1400 -pumppua (CE-merkitty). *Pumpun käyttöohje toimitetaan yhdessä pumpun kanssa.*

Duodopa-hoito pysyvää letkua käyttäen voidaan lopettaa milloin tahansa poistamalla letku ja antamalla aukon parantua. Hoitoa tulisi tällöin jatkaa suun kautta annettavilla lääkkeillä, mukaan lukien levodopa/karbidopa.

Annostus:

Duodopan vuorokausiannos koostuu kolmesta yksilöllisesti sovitetusta annoksesta, jotka annostellaan

noin 16 tunnin aikana: aamuannos, jatkuva ylläpitoannos ja lisäannokset. Hoito annostellaan tavallisesti potilaan hereilläoloaikana. Duodopaa voidaan antaa jopa 24 tunnin ajan, jos se on lääketieteellisistä syistä tarpeellista.

Lääkekasetit ovat kertakäyttöisiä, eikä niitä pidä käyttää 24 tuntia pidempään, vaikka lääkettä jäisi jäljelle. Älä käytä uudelleen jo avattua kasettia.

Säilytysajan lopulla lääke voi muuttua kellertäväksi. Tämä ei vaikuta lääkkeen pitoisuuteen tai hoitoon.

Aamuannos: Aamuannoksella terapeuttinen taso saavutetaan nopeasti (10–30 min aikana). Annoksen pitäisi perustua potilaan aikaisempaan levodopan aamuannokseen + letkun täyttötilavuuteen. Tavallinen aamuannos on 5-10 ml, joka vastaa 100-200 mg levodopaa. Aamuannos ei saa olla suurempi kuin 15 ml (300 mg levodopaa).

Jatkuva ylläpitoannos: Tätä annosta voidaan muuttaa nopeudella 2 mg/h (0,1 ml/h). Annos tulee laskea levodopan aiemman vuorokausiannoksen suuruuden perusteella. Kun muut lääkkeet lopetetaan, Duodopan annos tulee tarkistaa. Jatkuva ylläpitoannos määräytyy yksilöllisesti. Sen tulee olla tasoa 1–10 ml/h (20–200 mg/h levodopaa) ja yleensä 2–6 ml/h (40–120 mg/h levodopaa). Suurin suositeltu päiväannos on 200 ml (ks. kohta 4.4). Poikkeustapauksissa voidaan tarvita suurempaa annosta.

Esimerkki:

Levodopan vuorokausiannos Duodopana: 1640 mg päivässä.

Aamuannos: 140 mg = 7 ml (poislukien enteraalisen letkun täyttötilavuus)

Jatkuva ylläpitoannos: 1500 mg päivässä

1500 mg/vrk: 20 mg/ml = 75 ml Duodopaa vuorokaudessa

Vuorokausiannos lasketaan 16 tunnin ajalle: 75 ml/16 tuntia = 4,7 ml/tunti.

Lisäannos: Lisäannos annetaan, jos potilaasta tulee hypokineettinen päivän mittaan. Lisäannos määritetään yksilöllisesti, normaalisti 0,5–2,0 ml. Harvinaisissa tapauksissa voidaan tarvita suurempia annoksia. Jos potilas tarvitsee päivän aikana yli 5 lisäannosta, ylläpitoannosta tulee suurentaa.

Kun annosmääritys on tehty, tulee aamuannosta, ylläpitoannosta ja lisäannosta hienosäätää muutaman viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Hoidon seuranta: Hoitovasteen äkillinen heikkeneminen ja toistuvat motoriset tilanvaihtelut viittaavat siihen, että letkun distaalinen pää on siirtynyt duodenumista/jejunumista mahalaukkuun. Letkun sijainti tulee tarkistaa röntgen tutkimuksella ja asettaa takaisin paikoilleen duodenumiin/jejunumiin.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Duodopa-valmistetta pediatristen potilaiden hoidossa käyttöaiheeseen edennyt, levodopaan reagoiva Parkinsonin tauti, johon liittyy vaikeita motorisia tilanvaihteluja ja hyper-/dyskinesiaa.

Vanhukset

Levodopan/karbidopan käytöstä vanhuksilla on huomattavaa kokemusta. Annos sovitetaan titraamalla yksilöllisesti kaikille potilaille mukaan lukien vanhukset.

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Karbidopan ja levodopan farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Duodopan annos sovitetaan yksilöllisesti titraamalla optimaalisen tehon saavuttamiseksi (vastaten yksilöllisesti optimoitua levodopan ja karbidopan plasmapitoisuutta). Näin ollen maksan tai munuaisten vajaatoiminnan mahdolliset vaikutukset levodopan ja karbidopan plasmapitoisuuteen otetaan epäsuorasti huomioon annosta titrattaessa. Annostitraus tulee suorittaa varoen potilailla, joilla on vaikea munuaisten ja maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Hoidon keskeyttäminen

Potilaita tulisi tarkkailla huolellisesti, jos annosta on pienennettävä äkillisesti tai jos Duodopa-hoito on tarpeen keskeyttää, erityisesti jos potilas käyttää antipsykootteja, ks. kohta 4.4.

Jos potilaalla *epäilläään* dementiaa tai dementia *on todettu* ja sekavuustila on mahdollinen, vain hoitohenkilökunnan tai potilasta hoitavan henkilön pitäisi käsitellä pumppua.

Kun kasettia aiotaan käyttää, se kiinnitetään pumppuun ja järjestelmä yhdistetään annostelua varten nenä-duodenaaliletkuun tai duodenaali-/jejunaaliletkuun annettujen ohjeiden mukaisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Duodopaa ei saa käyttää potilailla, joilla on:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- ahdaskulmaglaukooma
- vaikea sydämen vajaatoiminta
- vaikeita sydämen rytmihäiriöitä
- akuutti aivohalvaus
- epäselektiivisten MAO:n estäjien ja selektiivisten MAO-A:n estäjien samanaikainen käyttö Duodopan kanssa on vasta-aiheista. Näiden MAO:n estäjien käyttö tulee lopettaa vähintään kaksi viikkoa ennen Duodopa-hoidon aloitusta. Duodopaa voidaan annostella samanaikaisesti selektiivisten MAO-B:n estäjien kanssa (esim. selegiliinihydrokloridi) valmistajan suosittelemalla annoksella (ks. kohta 4.5).
- tilat, jolloin adrenergisten aineiden käyttö on vasta-aiheista, esim. feokromosytooma, hypertyreosi, Cushingin oireyhtymä.

Koska levodopa voi aktivoida melanooman, Duodopaa ei tule antaa potilaille, joilla on epäilyttäviä diagnosoimattomia iholeesioita tai tautihistoriassa melanooma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Duodopaan pätevät samat varoitukset ja varotoimet kuin levodopan muidenkin lääkemuotojen kohdalla.

- Duodopaa ei suositella lääkeaineiden aiheuttamien ekstrapyramidaalioireiden hoitoon.
- Duodopa-hoitoa tulisi antaa varoen potilaille, joilla on vaikea sydän- ja verisuonitauti tai keuhkosairaus, keuhkoastma, munuais-, maksa- tai endokrinologinen sairaus tai aiempi ulkustauti tai kouristuksia.
- Potilaiden, joilla on ollut sydäninfarkti ja on edelleen sydämen eteisolmukkeeseen liittyviä tai kammioperäisiä rytmihäiriöitä, sydämen toimintaa pitäisi seurata erityisen huolellisesti hoidon alussa annosmäärityksen ajan.
- Kaikkia Duodopa-hoitoa saavia potilaita tulisi seurata huolellisesti mielialamuutosten, masennuksen ja siihen liittyvän itsemurhavaaran ja muiden vakavien mielialahäiriöiden varalta. Hoidettaessa potilaita, joilla on tai on ollut psykoosi, tulee olla varovainen.
- Psykoosilääkkeitä, jotka salpaavat dopamiinireseptoreita (erityisesti D₂-reseptoriantagonistit), tulisi antaa hyvin varovaisesti samanaikaisesti Duodopan kanssa ja potilasta tulee seurata huolellisesti antiparkinsonismivaikutuksen heikkenemisen ja Parkinsonin taudin oireiden pahenemisen varalta, ks. kohta 4.5.
- Duodopaa voidaan antaa varoen potilaille, joilla on krooninen avokulmaglaukooma, jos silmänpaine on hyvässä hallinnassa ja potilaan silmänpaineen muutoksia seurataan huolellisesti.
- Duodopa voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota. Tämän vuoksi Duodopaa tulee antaa varoen potilaille, jotka käyttävät muita lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa ortostaattista hypotensiota, ks. kohta 4.5.
- Levodopan käyttöön on liittynyt uneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista potilailla, joilla on Parkinsonin tauti. Varovaisuus on siksi tarpeen ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita, ks. kohta 4.7.
- Parkinsonin taudin lääkityksen äkillisen lopettamisen yhteydessä on havaittu neuroleptioireyhtymää muistuttava oireisto, johon liittyy lihasjäykkyys, kohonnut kehon lämpötila, mielialanvaihtelut (esim.

agitaatio, sekavuustila, syvä tajuttomuus) ja seerumin kreatiinihämölypitoisuuden suureneminen. Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on harvoin havaittu rhabdomyolyyisia neuroleptioireyhtymän seurauksena tai vaikeaa dyskinesiaa. Tästä syystä erityisesti psykoosilääkkeitä käyttäviä potilaita tulisi tarkkailla huolellisesti, jos levodopa/karbidopayhdistelmän annosta pienennetään äkillisesti tai hoito lopetetaan. Neuroleptioireyhtymää ja rhabdomyolyyisia ei ole raportoitu esiintyneen Duodopan käytön yhteydessä.

- Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollihäiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän läheisten / hoitajien on hyvä tietää, että impulssikontrollihäiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhlaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia ja/tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä Duodopa mukaan lukien. Hoidon uudelleenarviointi on suositeltavaa, jos tällaisia oireita esiintyy.
- Epidemiologisten tutkimusten mukaan Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on muuta väestöä korkeampi melanoomariski. On epäselvää, onko riski kohonnut itse Parkinsonin taudin vai muiden tekijöiden, kuten Parkinsonin tautiin käytettävien lääkkeiden seurauksena. Näin ollen potilaita ja heidän läheisiä/hoitajia suositellaan tarkkailemaan ihon muutoksia säännöllisesti, kun Duodopaa käytetään mihin tahansa käyttöaiheeseen. Ideaalitulanteessa ihotutkimukset olisi hyvä suorittaa määräajoin asianmukaisesti koulutetun henkilön (esim. ihotautilääkäri) toimesta.
- Yleisanestesiaa tarvittaessa Duodopa-hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilas voi ottaa nesteitä ja lääkkeitä suun kautta. Jos hoito keskeytetään väliaikaisesti, Duodopan normaalia annosta voidaan jatkaa heti, kun potilas voi ottaa nesteitä suun kautta.
- Duodopan annosta voidaan joutua laskemaan, jotta vältetään levodopan aiheuttamalta dyskinesialta.
- Duodopan pitkäaikaisessa käytössä suositellaan maksan, hematopoesin, verenkiertoelimistön ja munuaisten toiminnan tutkimista säännöllisin väliajoin.
- Duodopa sisältää karbidopan hajoamistuotetta, hydratsiinia, joka saattaa olla genotoksinen ja mahdollisesti karsinogeeninen. Duodopan keskimääräinen päivittäinen suositusannos on 100 ml, joka sisältää 2 g levodopaa ja 0,5 g karbidopaa. Suositeltava päivittäinen enimmäisannos on 200 ml. Tällöin hydratsiinialistus on keskimäärin 4 mg/vrk ja enintään 8 mg/vrk. Tämän hydratsiinialistuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.
- Ylävatsan alueelle tehty leikkaus saattaa vaikeuttaa gastrostomiaa/jejunostomiaa.
- Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu ja markkinoille tulon jälkeen on havaittu hoidon komplikaationa absessi, besoaari, ileus, implanttikohdan eroosio/haavauma, suolistoverenvuoto, suoliston iskemia, suolitukos, suolen perforaatio, suolentuppeuma, pankreatiitti, peritoniitti, keuhkokuume (mukaan lukien aspiraatiokeuhkokuume), pneumoperitoneum, toimenpiteen jälkeinen haavatulehdus ja sepsis. Besoaarit ovat sulamattoman aineen (kuten sulamattomat vihannes- tai kasvikuikut) jäänteitä suolistossa. Suurin osa besoaareista sijaitsee mahalaukussa, mutta ne voivat olla myös muualla suolistossa. Jejunaaliletkun pään ympärillä oleva besoaari voi johtaa suolitukokseen tai suolentuppeumaan. Yllämainittujen komplikaatioiden oireena voi olla vatsakipua. Ne voivat joskus johtaa vakaviin seurauksiin, kuten leikkaukseen ja/tai kuolemaan. Potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan lääkärille, jos heille tulee mitä tahansa edellä mainittuihin tapahtumiin liittyviä oireita.
- Jos potilaalla on vaikeuksia järjestelmän käytössä (pumppu, letkun liitännät), komplikaatioita voi esiintyä. Tällaisissa tapauksissa hoitajan (esim. sairaanhoitajan, lähihoitajan tai läheisen / sukulaisen) on avustettava potilasta.
- Bradyknesian yllättävä tai asteittainen paheneminen voi viitata laitteen tukkeutumiseen mistä tahansa syystä, joka on selvitettävä.
- Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on joillakin karbidopa-levodopahoitoa saaneilla potilailla todettu riippuvuushäiriö, joka johtaa valmisteen liialliseen käyttöön. Ennen hoidon aloittamista potilaita ja heistä huolehtivia henkilöitä on varoitettava mahdollisesta DDS:n riskistä (ks. myös kohta 4.8).
- Polyneuropatiaa on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet levodopaa/karbidopaa geelinä suoleen. Ennen hoidon aloittamista sekä määräajoin sen jälkeen on arvioitava, onko potilaalla ollut polyneuropatia, merkkejä siitä tai tunnettuja riskitekijöitä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Duodopalla ei ole tehty interaktiotutkimuksia. Seuraavia yhteisvaikutuksia on todettu yleisen levodopa/karbidopayhdistelmän käytössä.

Duodopan ja seuraavien lääkkeiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta:

Verenpainelääkkeet

Oireista posturaalista hypotensiota on esiintynyt, kun levodopan ja dekarboksylaasi-inhibiittorin yhdistelmä on lisätty verenpainelääkkeitä saavien potilaiden hoito-ohjelmaan. Verenpainelääkkeen annostusta voidaan joutua muuttamaan.

Masennuslääkkeet

Joissakin harvinaisissa tapauksissa trisyklisen masennuslääkkeiden ja karbidopa/levodopavalmisteiden samanaikaiseen käyttöön on liittynyt haittavaikutuksia, mukaan lukien hypertensiota ja dyskinesiaa.

Antikolinergit

Antikolinergit voivat toimia synergistisesti levodopan kanssa vähentäen vapinaa. Yhteiskäyttö voi kuitenkin pahentaa epänormaaleja tahdosta riippumattomia liikkeitä. Antikolinergit voivat heikentää levodopan vaikutusta hidastamalla sen imeytymistä. Duodopa-annosta voidaan joutua muuttamaan.

COMT-inhibiittorit (tolkaponi, entakaponi)

COMT (katekoli-O-metyylitransferaasi) -inhibiittorin ja Duodopan samanaikainen käyttö voi suurentaa levodopan biologista hyötyosuutta. Duodopa-annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Muut lääkkeet

Dopamiinireseptoriantagonistit (jotkut psykoosilääkkeet, esim. fentiatsiinit, butyrofenonit ja risperidoni sekä antiemeetit esim. metoklopramidi), bentsodiatsepiinit, isoniatsidi, fenytoiini ja papaveriini voivat heikentää levodopan tehoa. Potilaita, jotka ottavat näitä lääkkeitä samanaikaisesti Duodopan kanssa, pitäisi seurata huolellisesti terapeuttisen vasteen heikkenemisen varalta.

Duodopa voidaan ottaa samanaikaisesti selektiivisen MAO-B:n estäjän suositellun annoksen kanssa (esim. selegiliinihydrokloridi). Levodopa-annosta tulee mahdollisesti alentaa, jos selektiivinen MAO-B:n estäjä lisätään.

Selegiliinin ja levodopa/karbidopavalmisteen samanaikaiseen käyttöön voi liittyä vakavaa ortostaattista hypotensiota.

Amantadiinilla on synergistinen vaikutus levodopan kanssa ja se voi lisätä levodopan aiheuttamia haittavaikutuksia. Duodopa-annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Sympatomimeetit voivat lisätä levodopan aiheuttamia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia.

Levodopa muodostaa raudan kanssa kelaatin ruoansulatuskanavassa, mikä pienentää imeytyneen levodopan määrää.

Koska levodopa kilpailee eräiden aminohappojen kanssa, sen imeytyminen saattaa häiriintyä joillakin runsasproteiinista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

Antasidien ja Duodopan samanaikaisen annostelun vaikutusta levodopan biologiseen hyötyosuuteen ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja levodopa/karbidopan käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Duodopan käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä, paitsi jos hyödyt äidille ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit sikiölle.

Imetys

Levodopa ja mahdollisesti levodopan metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon. On näyttöä, että maidon eritysvähennee levodopahoidon aikana.

Ei tiedetä, erittykö karbidopa tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa karbidopan on todettu erittyvän rintamaitoon.

Ei ole olemassa riittävästi tietoa levodopan/karbidopan tai niiden metaboliittien vaikutuksista vastasyntyneisiin/imeväisiin. Rintaruokinta on lopetettava Duodopa-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa pelkällä levodopalla tai karbidopalla ei ole havaittu olevan hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia. Eläimillä tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ei ole tutkittu levodopan ja karbidopan yhdistelmää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Duodopalla voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Levodopa ja karbidopa voivat aiheuttaa huimausta ja ortostaattista hypotoniaa. Varovaisuus on tästä syystä tarpeen autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä. Jos Duodopaa saavalla potilaalla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillisiä nukahtamiskohtauksia, tulee häntä neuvota pidättäytymään autolla ajamisesta tai sellaisista toimista, joissa valppauden heikentyminen saattaa aiheuttaa vakavien vammojen tai kuoleman riskin potilaalle itselleen tai muille (esim. koneiden käyttö), kunnes kohtaukset ja uneliaisuus ovat hävinneet, ks. myös kohta 4.4.

4.8 Haittavaikutukset

Duodopa-hoitoon liittyviä yleisiä lääkkeen haittavaikutuksia ovat pahoinvointi ja dyskinesia.

Laitteisiin tai toimenpiteeseen liittyviä yleisiä Duodopa-hoidon haittavaikutuksia ovat vatsakipu, laitteen asennukseen liittyvät komplikaatiot, liiallinen granulaatiokudos, viiltoalueen eryteema, toimenpiteen jälkeinen haavatulehdus, erittäminen toimenpiteen jälkeen, toimenpiteeseen liittyvä kipu sekä toimenpidealueen reaktio.

Suurin osa haittavaikutuksista on raportoitu tutkimusten alkuvaiheessa, perkutaanisen endoskooppisen gastrostomian jälkeen ensimmäisen 28 päivän aikana.

Duodopa-hoidon yhteydessä raportoidut haittavaikutukset

Duodopan turvallisuutta on verrattu peroraaliseen levodopa/karbidopastandardivalmisteeseen (100 mg/25 mg) yhteensä 71:llä edennyttä Parkinsonin tautia sairastavalla potilaalla, jotka osallistuivat 12 viikkoa kestävään randomoituun, kaksoissokko, kaksoislume, aktiivikontrolloituun tutkimukseen. Lisäksi turvallisuustietoa on kerätty avoimesta 12 kuukautta kestäneestä tutkimuksesta, johon osallistui 354 edennyttä Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta sekä avoimista jatkotutkimuksista.

Lääkkeeseen liittyvien haittavaikutusten yhteenvetoa varten analysoitiin kaikista tutkimuksista Duodopaa saaneiden potilaiden tulokset yhdessä tutkimusasetelmasta riippumatta (kaksoissokkoutettu tai avoin tutkimus). Toimenpiteeseen sekä laitteeseen liittyvien haittavaikutusten yhteenvetoa varten analysoitiin kaikista tutkimuksista ne potilaat, jotka saivat Duodopaa tai lumegeeliä PEG-J:n kautta tutkimusasetelmasta riippumatta (kaksoissokkoutettu tai avoin tutkimus).

Syy-yhteydestä riippumatta taulukossa 1 on lueteltu hoidon aikana ilmenneet lääkkeeseen, toimenpiteeseen ja laitteeseen liittyvät haittavaikutukset sekä ne haittavaikutukset, jotka tulivat esille

Duodopan käytön yhteydessä myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Taulukko 1. Haittavaikutustiedot kliinisistä tutkimuksista sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä käyttökokemuksesta

MedDRA-luokittelu elinryhmittäin	Hyvin yleinen^a (≥1/10)	Yleinen^a (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen^b (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen^{*b} (≥1/10 000, <1/1 000)	Esiintymistiheys tuntematon, myyntiluvan myöntämisen jälkeinen käyttökokemus
Lääkkeeseen liittyvät haittavaikutukset					
Infektiot	Virtsatieinfektiot				
Veri ja imukudos		Anemia	Leukopenia, trombosytopenia		
Immuunijärjestelmä					Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painon lasku	Painon nousu, kohonnut aminohappotasotaso (kohonnut metyyylimaloni happo), kohonnut veren homokysteini, ruokahalun heikentyminen, B ₆ -vitamiinin puutos, B ₁₂ -vitamiinin puutos			
Psyykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus, masennus, unettomuus	Epänormaalit unet, agitaatio, sekavuustila, hallusinaatiot, impulssikäyttäytyminen ^c , psykoottiset episodit, nukahtamiskohtaukset, unihäiriö	Toteutunut itsemurha, dementia, desorientaatio, euforinen mieliala, pelko, lisääntynyt libido (ks. kohta 4.4), painajaiset, itsemurhayritys	Poikkeavat ajatukset	Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä ^d
Hermosto	Dyskinesia, Parkinsonin tauti	Huimaus, dystonia, päänsärky, heikentynyt tunto, on-off-episodit, parestesia, polyneuropatia,	Ataksia, kouristukset, kävelyhäiriö		

		uneliaisuus, synkopee, vapina			
Silmät			Ahdaskulma- glaukooma, luomikouris- tus, kaksoiskuvat, iskeeminen optikus- neuropatia, näön hämartyminen		
Sydän		Epäsäännöl- linen sydämen rytmi	Palpitaatio		
Verisuonisto	Ortostaattinen hypotensio	Hypertensio, hypotensio	Laskimotuleh- dus		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahtdis- tus, suunielun kipu	Rintakipu, dysfonia	Epänormaali hengitys	
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi, ummetus	Vatsan pingottuminen, ripuli, suun kuivuminen, makuhäiriö, dyspepsia, nielemishäiriö, ilmavaivat, oksentelu	Lisääntynyt syljeneritys	Narskutus, syljen värjäytyminen, kielikipu, hikka	
Iho ja ihonalainen kudos		Kontakti- ihottuma, liikahikoilu, perifeerinen turvotus, kutina, ihottuma	Hiustenlähtö, punoitus, nokkosihot- tuma	Hien värjäytyminen, melanooma (ks. kohta 4.4)	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasspasmit, niskakipu			
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsainkonti- nenssi, virtsaumpi	Kromaturia	Priapismi	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus, kipu, voimattomuus	Pahoinvointi		
Vammat ja myrkytykset	Kaatuminen				

Laitteeseen ja toimenpiteeseen liittyvät haittavaikutukset					
Infektiot	Toimenpiteen jälkeinen haavatulehdus	Viiltoalueen ihonalaisen sidekudoksen tulehdus, toimenpiteen jälkeinen infektio	Toimenpiteen jälkeinen absessi		Sepsis
Ruoansulatus-elimistö	Vatsakipu	Vatsavaivat, ylävatsakipu, peritoniitti, pneumoperitoneum	Besoari (ks. kohta 4.4), iskeeminen koliitti, mahasuolikanavan iskemia, mahasuolikanavan tukos, suolentuppeuma, pankreatiitti, ohutsuolen verenvuoto, ohutsuolen haavauma, paksusuolen perforaatio		Vatsan perforaatio, mahasuolikanavan perforaatio, ohutsuolen iskemia, ohutsuolen perforaatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkokuume/aspiraatiokeuhkokuume			
Iho ja ihonalainen kudus	Liiallinen granulaatiokudos				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Laitteen asennuksen komplikaatiot ^c	Laitteen dislokaatio, laitteen tukkeutuminen			
Vammat ja myrkytykset	Viiltoalueen eryteema, erittäminen toimenpiteen jälkeen, toimenpiteeseen liittyvä kipu, toimenpidealueen reaktio	Mahasuolikanavastooman komplikaatio, viiltoalueen kipu, toimenpiteen jälkeinen ileus, toimenpiteen jälkeinen komplikaatio, toimenpiteen jälkeinen vaiva, toimenpiteen jälkeinen verenvuoto			

^a Haittavaikutukset havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Ilmoitetut esiintymistiheydet heijastavat tutkimuksessa esiintulleiden haittavaikutusten tiheyttä riippumatta tutkijan arvioimasta syy-yhteydestä.

^b Haittavaikutukset havaittu Duodopan käytön yhteydessä siten, ettei esiintymistiheys ole saatavilla. Esiintymistiheydet pohjautuvat peroraalisten levodopa/karbidopavalmisteiden käyttöhistoriaan.

^c Impulssikontrollin häiriöt: Pelihimoa, lisääntynyttä libidoa, hypereksuaalisuutta, pakonomaista tuhlamista tai

ostelua, ahminista ja pakonomaista syömistä, voi esiintyä potilailla, jotka käyttävät dopamiiniagonistia ja/tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä, kuten Duodopa (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset).

^d Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on riippuvuushäiriö, jota on todettu joillakin karbidopa-levodopahoitoa saaneilla potilailla. Siihen liittyy pakonomaista dopaminergisen lääkkeen väärinkäyttöä ja suurempien lääkemannosten käyttöä kuin on tarpeen motoristen oireiden lievittämiseksi. Tämä voi joissakin tapauksissa johtaa vaikeisiin dyskinesioihin (ks. myös kohta 4.4).

^e Laitteen asennukseen liittyvä komplikaatio on raportoitu yleisenä haittavaikutuksena sekä naso-jejunaaliletkuille että PEG-J:lle. Tämä haittavaikutus raportoitiin yhdessä yhden tai useamman seuraavista naso-jejunaaliletkun haittavaikutuksista: suunielun kipu, vatsan pingotus, vatsakipu, vatsavaiva, kipu, kurkun ärsytys, mahasuolikanavan vaurio, ruokatorven verenvuoto, ahdistuneisuus, nielemishäiriö ja oksentelu. PEG-J:lle tämä haittavaikutus raportoitiin yhdessä yhden tai useamman seuraavista haittavaikutuksista: vatsakipu, vatsavaiva, vatsan pingotus, ilmavaiva tai pneumoperitoneum. Muita ei-vakavia haittavaikutuksia, jotka raportoitiin yhdessä laitteen asennukseen liittyvän komplikaation kanssa, olivat vatsavaiva, ylävatsakipu, duodenaalinen haavauma, duodenaalisen haavauman verenvuoto, erosiivinen duodeniitti, erosiivinen gastriitti, mahasuolikanavan verenvuoto, peritoniitti, pneumoperitoneum, ohutsuolen haavauma.

Suoliletkun dislokaatio kääntymällä kohti vatsaa tai laitteeseen liittyvä tukos johtaa motoristen tilanvaihteluiden paluuseen.

Seuraavat haittavaikutukset (listattu MedDRA termeillä) ovat lisäksi havaittu peroraalisilla levodopa/karbidopavalmisteen avulla ja voivat ilmaantua Duodopan käytön yhteydessä:

Taulukko 2. Peroraalisilla levodopa/karbidopavalmisteen avulla havaitut haittavaikutukset

MedDRA-luokittelu elinryhmittäin	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)
Veri ja imukudos	Hemolyyttinen anemia	Agranulosytoosi
Hermosto	Leukalukko, neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.4)	
Silmät	Hornerin oireyhtymä, mydriaasi, okulogyyrinen kriisi	
Iho ja ihonalainen kudos	Angioedeema, Henoch–Schönleinin purppura	

Laboratorioarvot: Seuraavia poikkeavia laboratorioarvoja on raportoitu levodopa/karbidopahoitoa saavilla, joten ne on huomioitava hoidettaessa potilaita Duodopalla: kohonnut ureatyyppi, alkalinen fosfataasi, S-ASAT, S-ALAT, LDH, bilirubiini, verensokeri, kreatiniini, virtsahappo ja positiivinen Coombsin koe, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku. Leukosyyttejä, bakteereja ja verta on raportoitu esiintyneen virtsassa. Levodopa/karbidopa ja täten Duodopa voi aiheuttaa virheellisesti positiivisen tuloksen liuskamenetelmällä tehdyssä ketonuriamäärityksessä: virtsanäytteen keittäminen ei ratkaise ongelmaa. Glukoosioksidaasimenetelmien käyttö voi antaa virheellisen negatiivisen tuloksen glukosuriamäärityksessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Huomattavimpia levodopa/karbidopan kliinisiä yliannostusoireita ovat dystonia ja dyskinesia. Luomikouristus voi olla yliannostuksen ensimerkki.

Duodopan akuutin yliannostuksen hoito on periaatteessa samanlainen kuin levodopan akuutin yliannostuksen hoito; pyridoksiini ei kuitenkaan ole tehokas mitätöimään Duodopan vaikutuksia. EKG-seuranta on aloitettava ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten rytmihäiriöiden kehittymisen varalta. Tarpeen vaatiessa on annettava sopivaa rytmihäiriöhoitoa. On myös otettava huomioon mahdollisuus, että potilas on ottanut Duodopan lisäksi muita lääkkeitä. Tähän mennessä ei ole kokemusta dialyysin käytöstä ja siksi sen merkitystä yliannostuksen hoidossa ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, levodopa ja dekarboksylaasin estäjä, ATC-koodi: N04BA02.

Vaikutusmekanismi

Duodopa on levodopaa ja karbidopaa (suhde 4:1) sisältävä yhdistelmävalmiste geelin muodossa, ja se on tarkoitettu jatkuvaan enteraaliseen annosteluun edenneessä Parkinsonin taudissa, johon liittyy vaikeita motorisia tilanvaihteluita ja hyper-/dyskinesiaa. Levodopa on metabolinen dopamiinin esiaste, joka lievittää Parkinsonin taudin oireita siten, että se muuttuu dekarboksylaation kautta dopamiiniksi aivoissa. Karbidopa, joka ei läpäise veri-aivoestettä, estää levodopan dekarboksylaatiota aivojen ulkopuolella, jolloin enemmän levodopaa jää kuljetettavaksi aivoihin ja muutettavaksi dopamiiniksi. Jos karbidopaa ei annettaisi samanaikaisesti, halutun vaikutuksen saavuttamiseksi tarvittaisiin huomattavasti suurempi levodopamäärä. Yksilölliset Duodopan suolistoinfuusioannokset mahdollistavat, että plasman levodopapitoisuus pysyy vakaana yksilöllisissä terapeuttisissa rajoissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Suoleen annettava Duodopa-hoito vähentää motorisia tilanvaihteluita ja lyhentää off-aikaa edennyttä Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet tablettimuotoista levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmähoitoa useiden vuosien ajan. Motoriset tilanvaihtelut ja hyper-/dyskinesiat vähenevät, koska plasmapitoisuudet ovat vakaammat kuin peroraalisella levodopa/karbidopahoidolla, minkä seurauksena hoito pysyy terapeuttisissa rajoissa. Motorisiin tilanvaihteluihin ja hyper-/dyskinesioihin kohdistuva hoitovaikutus saavutetaan usein jo ensimmäisenä hoitopäivänä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Duodopa-valmisteen teho vahvistettiin kahdessa tutkimusasetelmaltaan identtisessä 12 viikon pituisessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kahdella lumeella ja rinnakkaisryhmissä toteutetussa aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joissa Duodopa-hoidon tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä verrattiin 100/25 mg levodopa/karbidopatabletteihin. Tutkimuksiin osallistui edennyttä Parkinsonin tautia sairastavia potilaita, jotka reagoivat levodopahoitoon ja joilla oli sitkeitä motorisia tilanvaihteluita optimoidusta peroraalisesta levodopa/karbidopälääkityksestä ja muusta saatavilla olevasta optimoidusta Parkinson-lääkityksestä huolimatta. Mukaan otettiin yhteensä 71 potilasta. Tutkimusten tulokset yhdistettiin ja niistä tehtiin yhteinen analyysi.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli Parkinson's Disease Diary[®] -päiväkirjan tietoihin perustuva vakiodun off-ajan muutos lähtötilanteesta päätetapahtumaan. Analyyseissä käytettiin tuoreinta havaintoa (Last Observation Carried Forward, LOCF). Pienimmän nelösumman keskiarvojen ero oli Duodopa-ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi parempi (taulukko 3).

Ensisijaista päätetapahtumaa koskevia tuloksia tuki myös toistomittausten sekamallin (MMRM) analyysi,

jossa arvioitiin muutosta lähtötilanteen ja kunkin lähtötilanteen jälkeisen tutkimuskäynnin välillä. Tässä off-ajan analyysissä todettiin, että Duodopa-ryhmän potilaiden tilanne parani viikon 4 kohdalla tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin peroraalista levodopa/karbidopahoitoa saaneiden ja että tulosten paranema oli tilastollisesti merkitsevä viikoilla 8, 10 ja 12.

Off-ajan muutoksen lisäksi todettiin, että ilman hankalia dyskinesioita vietetyn päivittäisen vakioidun on-ajan keskiarvon kohdalla pienimmän neliösumman keskiarvoissa oli tilastollisesti merkitsevä ero, kun Duodopa-ryhmää verrattiin aktiivista vertailuvalmistetta saaneeseen ryhmään Parkinson's Disease Diary[®] -päiväkirjan tietojen pohjalta. Lähtötilanteen arvot kirjattiin kolme päivää ennen satunnaistamista ja 28 päivää peroraalisen hoidon standardoinnin jälkeen.

Taulukko 3 Off-ajan ja ilman hankalia dyskinesioita vietetyn on-ajan muutos lähtötilanteesta päätte tapahtumaan

Hoitoryhmä	N	Lähtötilanteen keskiarvo (SD) (h)	Päätetapahtuma (SD) (h)	Muutoksen (h) pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	Eron (h) pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	p-arvo
Ensisijainen muuttuja						
Off-aika						
Aktiivinen vertailuvalmiste ^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
Toissijainen muuttuja						
On-aika ilman hankalia dyskinesioita						
Aktiivinen vertailuvalmiste	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 = keskihajonta; SE = keskivirhe

^a. Aktiivinen vertailuvalmiste, peroraaliset 100/25 mg levodopa/karbidopatabletit

Kun muut toissijaiset tehon päätetapahtumat analysoitiin hierarkkisessa testausjärjestyksessä, todettiin, että Duodopa tuotti tilastollisesti merkitsevästi paremmat tulokset kuin peroraalinen levodopa/karbidopahoito, kun mittareina käytettiin Parkinson's Disease Questionnaire -lomakkeen (PDQ-39) Summary Index -yhteispisteitä (mittaa Parkinsonin tautiin liittyvää elämänlaatua), lääkärin yleisarviopisteitä (Clinical Global Impression, CGI-I) ja Unified Parkinson's Disease Rating Scale -mittarin (UPDRS) osan II pisteitä (päivittäistoiminnot). PDQ-39-yhteispisteet pienenevät 10,9 pistettä lähtötilanteesta viikolle 12. Muissa toissijaisissa päätetapahtumissa (UPDRS-mittarin osan III pisteet, EQ-5D-lomakkeen yhteispisteet ja ZBI-kokonaispisteet) ei tapahtunut hierarkkisen testauksen mukaan tilastollisesti merkitsevää muutosta.

Duodopa-hoidon pitkäaikaisturvallisuutta ja -siedettävyyttä arvioitiin avoimessa, yksiryhmäisessä vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, joka kesti 12 kuukautta ja johon osallistui 354 potilasta. Kohderyhmänä olivat edennyttä Parkinsonin tautia sairastavat, levodopaan reagoivat potilaat, joilla oli motorisia tilanvaihteluita, vaikka saatavilla oleva Parkinson-lääkitys oli optimoitu. Päivittäisen vakioidun off-ajan keskiarvo lyheni 4,44 tuntia lähtötilanteen ja päätetapahtuman välillä (lähtötilanteessa 6,77 h, päätetapahtuman kohdalla 2,32 h), ja on-aika ilman dyskinesioita lisääntyi vastaavasti 4,8 tuntia.

Duodopa-hoidon vaikutusta dyskinesiaan verrattuna optimoituun lääkehoitoon arvioitiin avoimessa satunnaistetussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, joka kesti 12 viikkoa ja johon osallistui 61 potilasta. Kohderyhmänä olivat edennyttä Parkinsonin tautia sairastavat, levodopaan reagoivat potilaat, joilla oli motorisia tilanvaihteluita, joita ei pystytty riittävän hyvin hallitsemaan optimoidulla

lääkehoidolla, ja joiden yhteisen dyskinesian arviointiluokituksen (UDysRS) kokonaispistemäärä oli lähtötilanteessa ≥ 30 . UDysRS-kokonaispistemäärän muutos (ensisijainen tehon päätetapahtuma) lähtötilanteesta viikkoon 12 mennessä osoitti tilastollisesti merkitsevän pienimmän neliösumman keskiarvojen eron ($-15,05$; $p\text{-arvo} < 0,0001$) Duodopa-hoitoa saaneen ryhmän hyväksi optimoitua lääkehoitoa saaneeseen ryhmään verrattuna. Kun toissijaiset tehon päätetapahtumat analysoitiin kiinteäsekvenssisessä testausjärjestyksessä, todettiin, että Duodopa tuotti tilastollisesti merkitsevästi paremmat tulokset verrattuna optimoituun lääkehoitoon on-ajassa ilman vaikeaa dyskinesiaa Parkinson's Disease Diary -päiväkirjan pohjalta, kun mittareina käytettiin Parkinson's Disease Questionnaire-8 -lomakkeen (PDQ-8) Summary Index -yhteispisteitä, lääkärin arviota potilaan voinnin muutoksesta (Clinical Global Impression Change, CGI-C) ja UPDRS-mittarin osan II pisteitä, sekä off-ajassa Parkinson's Disease Diary -päiväkirjan pohjalta. UPDRS-mittarin osan III pisteissä ei tapahtunut tilastollisesti merkitsevää muutosta.

Pediatriset potilaat

Duodopan turvallisuutta alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu, eikä sen käyttöä suositella alle 18-vuotiaille potilaille.

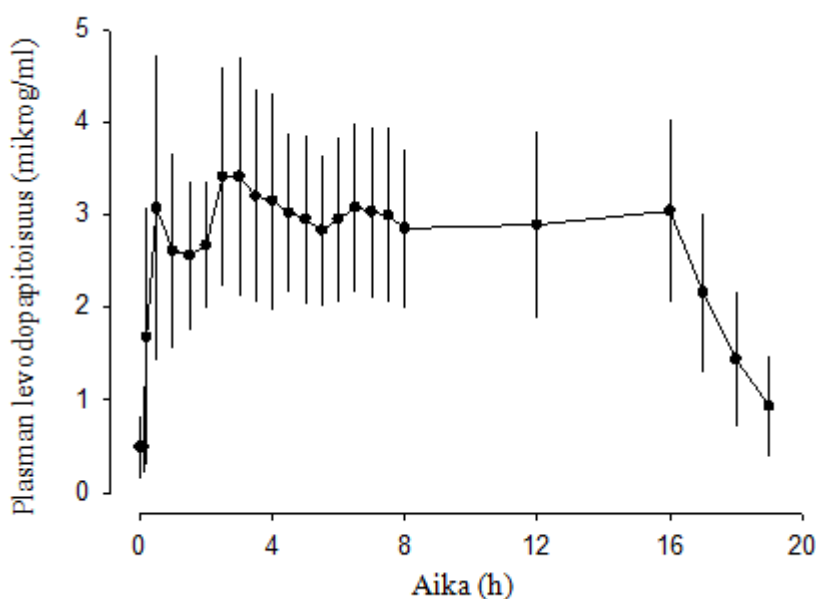
5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Duodopa annetaan letkulla suoraan duodenumiin tai jejunumiin. Levodopa imeytyy suolesta nopeasti ja tehokkaasti aminohappojen tehokkaan kuljetusjärjestelmän avulla. Välittömästi vapautuvien peroraalisten levodopa/karbidopatablettien absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on ilmoitettu olevan 84–99 %. Eri tutkimusten tiedoista tehty populaatiofarmakokineetiikan analyysi viittasi siihen, että Duodopa-valmisteen sisältämän levodopan biologinen hyötyosuus vastaa peroraalisten 100/25 mg levodopa/karbidopatablettien sisältämän levodopan biologista hyötyosuutta.

Eräässä vaiheen 1 tutkimuksessa Duodopan anto jejunumiin tuotti nopeasti terapeuttiset levodopapitoisuudet plasmassa ja piti levodopapitoisuudet tasaisina koko infuusion ajan. Kun infuusio lopetettiin, levodopapitoisuudet pienenevät nopeasti (kuva 1). Kun infuusion aloituksesta oli kulunut 2–16 tuntia, plasman yksilökohtaiset levodopapitoisuudet vaihtelivat vain vähän (13 %).

Kuva 1. Plasman levodopapitoisuudet (keskiarvo \pm keskihajonta) suhteessa aikaan 16 tuntia kestävästä Duodopa-infuusion yhteydessä



Kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa vaiheen 3 Duodopa-tutkimuksessa plasman levodopapitoisuuksien yksilökohtainen vaihtelu oli vähäisempää Duodopa-hoitoa käytettäessä (21 %) kuin

kapseloituja peroraalisia 100/25 mg levodopa/karbidopatabletteja käytettäessä (67 %).

Jakautuminen

Levodopa annetaan dekarboksylaasin estäjän, karbidopan, kanssa, mikä lisää biologista hyötyosuutta ja vähentää levodopan puhdistumaa. Kun levodopa annetaan dekarboksylaasin estäjän kanssa, sen puhdistuma on 0,3 l/h/kg ja jakautumistilavuus 0,9-1,6 l/kg. Levodopa jakautuu punasoluihin ja plasmaan noin suhteessa 1. Levodopan proteiiniinsitoutumisaste on mitätön (noin 10 - 30 %). Suurten, neutraalien aminohappojen kuljetusmekanismi kuljettaa levodopan aivoihin.

Karbidopa sitoutuu noin 36-prosenttisesti plasman proteiineihin. Karbidopa ei läpäise veri-aivoestettä.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Kun levodopa annetaan karbidopan kanssa, levodopan eliminaation puoliintumisaika on noin 1,5 h. Levodopan eliminaatio tapahtuu täysin metabolian kautta, ja muodostuvat metaboliitit erittyvät lähinnä virtsaan. Tiedossa on neljä eri metaboliareittiä. Levodopa eliminoiduu lähinnä aromaattisen aminohappo-dekarboksylaasin (AAAD) ja katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) välittämän metabolian kautta. Muita metaboliareittejä ovat transaminaatio ja hapettuminen. Jos entsyymitoimintaa estäviä aineita ei anneta samanaikaisesti, levodopan AAAD-välitteinen dekarboksylaatio dopamiiniksi on sen tärkein entsyymattainen metaboliareitti. Kun levodopa annostellaan samanaikaisesti karbidopan kanssa, dekarboksylaasientsyymien toiminta estyy, jolloin metaboloituminen tapahtuu pääosin katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) kautta. Levodopan COMT-välitteinen O-metylaatio johtaa 3-O-metyylidopan muodostukseen.

Karbidopa metaboloituu kahdeksi päämetaboliitiksi (α -metyyli-3-metoksi-4-hydroksifenyylipropionihappo ja α -metyyli-3,4-dihydroksifenyylipropionihappo). Nämä kaksi metaboliittia erittyvät lähinnä virtsaan joko muuttumattomina tai glukuronidikonjugaatteina. Noin 30 % virtsaan erittyvästä kokonaismäärästä erittyy muuttumattoman karbidopan muodossa. Karbidopan eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Pienempien plasman levodopapitoisuusvaihteluiden ansioista myös hoitovasteessa havaittava vaihtelu pienenee. Edenneen Parkinsonin taudin hoitoon vaadittava levodopa-annos voi vaihdella suuresti, minkä vuoksi annosmääritys tulee tehdä yksilöllisesti kliinisen vasteen perusteella. Duodopa-hoidossa ei ole havaittu toleranssin kehittymistä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Turvallisuutta, farmakologiaa, toistuvien annosten toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmiselle käytettäessä. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa sekä levodopa että levodopan ja karbidopan yhdistelmä on aiheuttanut viskeraalisia ja skeletaalisia epämuodostumia kaneilla.

Hydratsiini on karbidopan hajoamistuote. Eläinkokeissa hydratsiini osoitti merkittävää systeemistä toksisuutta, erityisesti jos altistus tapahtui hengittämällä. Näissä tutkimuksissa todettiin, että hydratsiini on maksatoksinen, sillä on keskushermostotoksisuutta (vaikka tätä ei ole todettu suun kautta annettavan lääkityksen yhteydessä) ja se on sekä genotoksinen että karsinogeeninen (ks. myös kohta 4.4).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Karmelloosinatrium
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamattomana: 15 viikkoa.

Avaamisen jälkeen: Käytettävä välittömästi. Valmiste on käytettävä 24 tunnin sisällä jääkaapista poistamisen jälkeen. Käyttämättä jäänyt annos on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C - 8 °C).

Pidä kasetti ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatun avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Kokonaismäärä 100 ml PVC-pussissa kovan, muovisen suojakasetin sisässä, pakkaus, jossa 7 kasettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kasetit on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

Älä käytä avattua kasettia uudelleen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Toimita tyhjat/käytetyt kasetit apteekkiin hävitettäväksi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Oy
Veturitie 11 T 132
00520 Helsinki
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19170

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11 tammikuu 2005

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21 tammikuu 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.07.2023

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 levodopakänslig 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 administreringsätt

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 systemetska anslutas till nasoduodenal sond eller duodenal-/jejunal sond 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 iakttas 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 iakttas vid bilkörning eller användning av maskiner (se avsnitt 4.7).
- Ett symtomkomplex 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 symtom 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 symtom 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 symtom 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 symtom 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 bröstmjolk. Det har visats att laktationen hämmas under levodopabehandling.

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

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 iakttas vid bilkörning eller användning av maskiner.

Patienter som behandlas med Duodopa och som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnnattacker 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					Anafylaktisk reaktion
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, sömnnattacker, sömnrubbningar	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,	Ataxi, kramper, gång-rubbningar		

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					
		somnolens, synkope, darrningar			
Ögon			Trångvinkelglaukom, blefarospasm, dubbelseende, optisk ischemisk neuropati, dimsyn		
Hjärtat		Oregelbunden hjärtrytm,	Palpitationer		
Blodkärl	Ortostatisk hypotoni	Hypertoni, hypotoni,	Flebit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné, orofaryngeal smärta	Bröstmärta, dysfoni,	Onormalt andningsmönster	
Magtarmkanalen	Illamående, förstoppning	Utspänd buk, diarré, muntorrhet, dysgeusi, dyspepsi, dysfagi, flatulens, kräkningar	Hypersekretion av saliv	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 förgifningar och	Fall				

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
Läke medelsrelaterade biverkningar					
behandlingskomplikationer					
Procedur- och sondrelaterade biverkningar					
Infektioner och infestationer	Postoperativ infektion i såret	Celluliter vid incisionsstället, infektion efter ingreppet	Postoperativ abscess		Sepsis
Magtarmkanalen	Buksmärta	Obehag i buken, Smärta i övre delen av buken, peritonit, pneumoperitoneum	Besoar (se avsnitt 4.4), ischemisk kolit, gastrointestinal ischemi, gastrointestinal obstruktion, invagination, pankreatit, tunntarmsblödning, tunntarmssår tjocktarmsperforering		Gastrisk perforering, gastro-intestinal perforering, tunntarmsischemi, tunntarmsperforering
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Pneumoni/aspirationspneumoni			
Hud och subkutan vävnad	Överdriven granulationsvävnad				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Komplikationer vid införing av sond ^c	Dislokation av sond, tilltäppning av sond			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Erytem vid incisionsstället, sekretion efter ingreppet, procedurrelaterad 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 nasojejunal 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, tunntarmsår.

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 (≥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 ureakväve, 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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att

rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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 arytm. 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 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 symptom 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 statistiskt 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

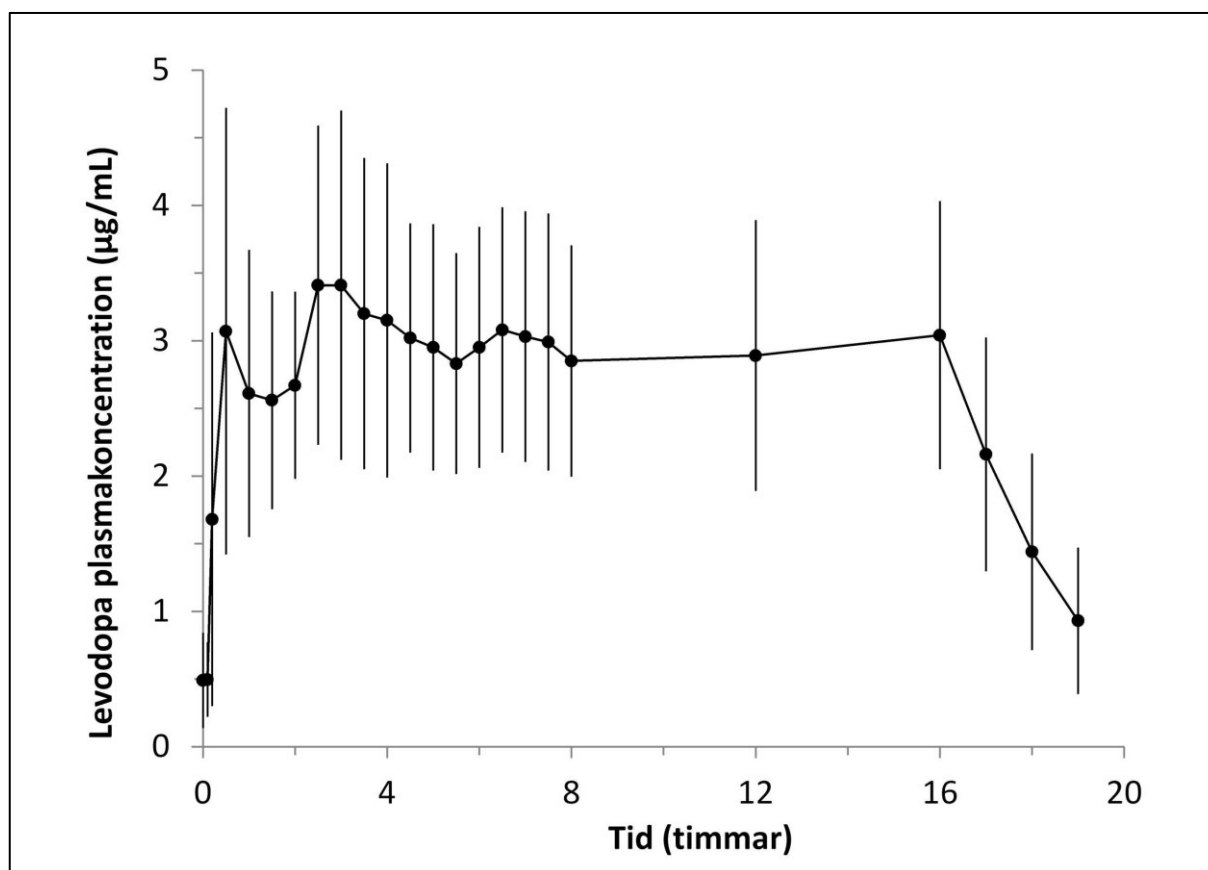
Absorption

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 intraindividella 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 intraindividella variabiliteten i plasmakonzentrationer 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 dekarboxylshämmare, 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 dekarboxylshämmare. Fördelningskoefficienten för levodopa mellan erythrocyter och plasma är cirka 1. Proteinbinding 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-metoxi-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

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet efter upprepad dosering, genotoxicitet och carcinogenicitet 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 Oy
Lokvägen 11 T 132
00520 Helsingfors
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19170

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 11 januari 2005
Datum för förnyat godkännande: 21 januari 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.07.2023