

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient 20 mg de lévodopa et 5 mg de carbidopa monohydratée.

100 ml contiennent 2000 mg de lévodopa et 500 mg de carbidopa monohydratée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel intestinal.

Gel blanc cassé à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé et répondant à la lévodopa, s'accompagnant de fluctuations motrices sévère et d'une hyperkinésie ou dyskinésie, lorsque les associations disponibles de médicaments antiparkinsoniens n'ont pas fourni de résultats satisfaisants.

4.2 Posologie et mode d'administration

Duodopa est un gel pour administration intestinale continue. Pour une administration à long terme, ce gel doit s'administrer directement dans le duodénum ou dans le jéjunum supérieur à l'aide d'une pompe portable, par une sonde à demeure mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée s'accompagnant de l'insertion d'une sonde transabdominale externe et d'une sonde intestinale interne. De manière alternative, une gastro-jéjunostomie radiologique peut être envisagée si la gastrostomie endoscopique percutanée ne peut pas être réalisée pour une raison quelconque. La mise en place de la sonde transabdominale et les ajustements de dose doivent s'effectuer en partenariat avec un service de neurologie.

Une sonde naso-duodénale/naso-jéjunale temporaire doit être envisagée pour déterminer si le patient répond favorablement à cette méthode de traitement avant qu'une sonde à demeure de gastrostomie endoscopique percutanée avec sonde jéjunale (sonde GEP-J) ne soit mise en place. Si le médecin estime que cette évaluation n'est pas nécessaire, la phase test naso-jéjunale peut être omise et le traitement instauré directement avec la mise en place de la sonde GEP-J. Ajuster la dose de manière individuelle afin d'obtenir une réponse clinique optimale, ce qui consiste à maximiser le temps fonctionnel « ON » pendant la journée en minimisant le nombre et la durée des périodes « OFF » (bradykinésie) et en minimisant le temps « ON » avec dyskinésie invalidante. Voir les recommandations sous la rubrique *Posologie*.

Duodopa doit être administré initialement sous forme d'une monothérapie. Si nécessaire, d'autres médicaments antiparkinsoniens peuvent se prendre simultanément. Pour l'administration de Duodopa, n'utiliser que la pompe CADD-legacy 1400 (marquée CE). *Un manuel d'utilisation de la pompe portable est fourni avec la pompe.*

Le traitement par Duodopa à l'aide d'une sonde à demeure peut être interrompu à tout moment en retirant la sonde et en laissant cicatriser la plaie. Poursuivre ensuite le traitement avec des médicaments oraux, notamment l'association de lévodopa/carbidopa.

Posologie

La dose quotidienne totale de Duodopa se compose de trois doses ajustées de manière individuelle : la dose matinale en bolus, la dose d'entretien continue et les doses supplémentaires en bolus administrées sur environ 16 heures. Le traitement est généralement administré pendant la période où le patient est éveillé. Si médicalement justifié, Duodopa peut être administré jusqu'à 24 heures.

Les cassettes de médicament sont à usage unique et ne doivent pas être utilisées plus de 24 heures, même si il reste du produit. Ne pas réutiliser une cassette ouverte.

À la fin de la date limite de conservation, il est possible que la suspension vire légèrement au jaune. Ceci est sans influence sur la concentration du médicament ou le traitement médical.

Dose matinale : La dose matinale en bolus s'administre avec la pompe de manière à atteindre rapidement (dans les 10 à 30 minutes) le niveau de dose thérapeutique. Calculer la dose sur base de la prise matinale précédente de lévodopa par le patient à laquelle s'ajoute le volume de remplissage de la sonde. La dose matinale totale est généralement comprise entre 5 et 10 ml, ce qui correspond à 100 - 200 mg de lévodopa. La dose matinale totale ne doit pas dépasser 15 ml (300 mg de lévodopa).

Dose d'entretien continue : La dose d'entretien peut s'ajuster par paliers de 2 mg/heure (0,1 ml par heure). Calculer la dose en fonction de la prise quotidienne antérieure de lévodopa par le patient. En cas d'arrêt des médicaments concomitants, ajuster la dose de Duodopa. La dose d'entretien continue s'ajuste de manière individuelle. Elle doit rester dans l'intervalle des doses comprises entre 1 et 10 ml/heure (20 à 200 mg de lévodopa/heure) et est habituellement de 2 à 6 ml/heure (40 à 120 mg de lévodopa/heure). La dose quotidienne maximale recommandée est de 200 ml (voir rubrique 4.4). Une dose plus élevée peut s'avérer nécessaire dans des cas exceptionnels.

Exemple :

Prise quotidienne de lévodopa sous forme de Duodopa : 1.640 mg/jour

Dose matinale en bolus : 140 mg = 7 ml (sans le volume de remplissage de la sonde intestinale)

Dose d'entretien continue : 1.500 mg/jour

1.500 mg/jour : 20 mg/ml = 75 ml de Duodopa par jour

La posologie se calcule sur 16 heures : 75 ml/16 heures = 4,7 ml/heure.

Doses supplémentaires en bolus : A administrer selon les besoins si le patient devient hypokinétique pendant la journée. Ajuster de manière individuelle la dose supplémentaire, normalement comprise entre 0,5 et 2,0 ml. Dans de rares cas, une dose plus élevée peut s'avérer nécessaire. Si le besoin de doses supplémentaires en bolus dépasse 5 par jour, augmenter la dose d'entretien.

Après avoir défini la dose initiale, les ajustements précis de la dose matinale en bolus, de la dose d'entretien et des doses supplémentaires en bolus doivent être effectués dans les semaines suivant le début du traitement.

Surveillance du traitement : Une diminution brutale de l'efficacité du traitement s'accompagnant de fluctuations motrices récurrentes doit éveiller les soupçons sur un déplacement de la partie distale de la sonde du duodénum/jéjunum dans l'estomac. Un contrôle radiologique doit déterminer la localisation de la sonde et l'extrémité de la sonde doit être replacée dans le duodénum/jéjunum.

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Duodopa dans la population pédiatrique dans l'indication de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésies sévères et répondant à la lévodopa.

Sujets âgés

L'expérience d'utilisation de l'association lévodopa et carbidopa chez le sujet âgé est importante. Les doses pour tous les patients, y compris les patients âgés, sont ajustées individuellement par titration.

Insuffisance rénale / hépatique

Aucune étude sur la pharmacocinétique de la carbidopa et de la lévodopa n'a été conduite chez des patients insuffisants hépatiques ou rénaux. La dose de Duodopa est individualisée par titration afin d'obtenir l'effet optimal (qui correspond à des expositions plasmatiques à la lévodopa et à la carbidopa optimisées individuellement) ; par conséquent, les effets potentiels de l'insuffisance hépatique ou rénale sur l'exposition à la lévodopa et à la carbidopa sont indirectement pris en compte par la titration de la dose. La titration de la dose doit être réalisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Interruption du traitement

Surveiller attentivement les patients lorsqu'une réduction brutale de la dose est requise, ou s'il devient nécessaire d'interrompre le traitement par Duodopa, en particulier si le patient reçoit des antipsychotiques, voir rubrique 4.4.

En cas de *suspicion* ou de *diagnostic* de démence s'accompagnant d'un abaissement du seuil de confusion, la pompe du patient ne doit être manipulée que par l'infirmière ou un aidant.

Lorsqu'une cassette va être utilisée, elle doit être connectée à la pompe portable et le système doit être relié à la sonde naso-duodénale ou à la sonde duodénale/jéjunale pour administrer le produit, conformément aux instructions fournies.

4.3 Contre-indications

Duodopa est contre-indiqué chez les patients ayant :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Glaucome à angle fermé
- Insuffisance cardiaque sévère
- Arythmie cardiaque sévère
- Accident vasculaire cérébral aigu
- Les inhibiteurs non sélectifs de la MAO et les inhibiteurs sélectifs de la MAO-A sont contre-indiqués avec Duodopa. Ces inhibiteurs doivent être arrêtés au moins deux semaines avant l'instauration du traitement par Duodopa. Duodopa peut être administré en même temps que la dose recommandée par le fabricant d'un inhibiteur sélectif de la MAO-B (par exemple le chlorhydrate de sélégiline) (voir rubrique 4.5).
- Contre-indications aux adrénergiques, par exemple : phéochromocytome, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing.

Comme la lévodopa peut activer un mélanome malin, Duodopa ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des lésions cutanées suspectes non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Plusieurs mises en garde et précautions mentionnées ci-dessous sont liées à la lévodopa et s'appliquent donc également à Duodopa.

- L'utilisation de Duodopa est déconseillée pour le traitement des réactions extrapyramidales d'origine médicamenteuse.
- Administrer Duodopa avec prudence chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire sévère, un asthme bronchique, une maladie rénale, hépatique ou endocrinienne, ou des antécédents d'ulcère gastroduodénal ou de convulsions.
- Chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et présentant des arythmies auriculaires nodales ou ventriculaires résiduelles, surveiller la fonction cardiaque avec une attention particulière pendant la période d'ajustement de la posologie initiale.

- Surveiller attentivement tous les patients traités par Duodopa afin de déceler le développement de modifications de l'état mental, d'une dépression s'accompagnant de tendances suicidaires ou d'autres modifications psychiques sévères. Traiter avec prudence les patients ayant des antécédents ou des symptômes de psychose.
- L'administration concomitante d'antipsychotiques ayant des propriétés anti-dopaminergiques, en particulier d'antagonistes des récepteurs D₂ doit s'effectuer avec prudence et le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite afin de contrôler une éventuelle perte d'efficacité du médicament antiparkinsonien ou une aggravation des symptômes parkinsoniens, voir rubrique 4.5.
- Traiter avec prudence les patients souffrant de glaucome chronique à angle ouvert, pour autant que la pression intraoculaire soit bien contrôlée et que le patient soit attentivement surveillé afin de détecter les éventuelles modifications de la pression intraoculaire.
- Duodopa peut induire une hypotension orthostatique. Par conséquent, administrer Duodopa avec prudence chez les patients prenant d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hypotension orthostatique, voir rubrique 4.5.
- La lévodopa a été associée à une somnolence et à des épisodes d'endormissement soudain chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et la prudence est donc de rigueur lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.7)..
- Un symptôme complexe évoquant le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), comprenant une rigidité musculaire, une augmentation de la température corporelle, des modifications de l'état mental (p. ex. agitation, confusion, coma) et une augmentation des concentrations sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté en cas d'arrêt brutal du traitement par des médicaments antiparkinsoniens. Une rhabdomyolyse secondaire à un syndrome malin des neuroleptiques ou une dyskinésie sévère ont été rarement observées chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson. Par conséquent, surveiller attentivement les patients en cas de réduction ou d'interruption brutale de la dose des associations lévodopa/carbidopa, en particulier si le patient reçoit des antipsychotiques. Aucun SMN ni aucune rhabdomyolyse n'a été rapporté en association avec Duodopa.
- Les patients doivent être régulièrement surveillés afin de déceler le développement éventuel d'un trouble du contrôle des pulsions. Les patients et les soignants doivent être informés que chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou des traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa, dont Duodopa, il est possible que surviennent des symptômes comportementaux liés à un trouble du contrôle des pulsions tels que jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, frénésie alimentaire et alimentation compulsive. Il est recommandé de revoir le traitement si de tels symptômes apparaissent.
- Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson ont un risque plus élevé de développer un mélanome que la population générale. On ne sait pas si l'augmentation observée du risque est due à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, tels que les médicaments utilisés pour traiter cette maladie. Les patients et les médecins devront donc surveiller régulièrement la survenue éventuelle de mélanomes pendant l'utilisation de Duodopa, quelle que soit l'indication. Idéalement, des examens cutanés périodiques devront être réalisés par des personnes dûment qualifiées (dermatologues, par exemple).
- Si une anesthésie générale est nécessaire, le traitement par Duodopa peut être poursuivi aussi longtemps que le patient est autorisé à prendre des liquides et des médicaments par voie orale. Si le traitement doit être temporairement interrompu, Duodopa peut être repris à la même dose qu'auparavant dès que la prise orale de liquides est autorisée.
- Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de Duodopa pour éviter la dyskinésie induite par la lévodopa.
- Il est recommandé d'évaluer périodiquement les fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale pendant un traitement prolongé par Duodopa.
- Duodopa contient de l'hydrazine, un produit de dégradation de la carbidopa pouvant s'avérer génotoxique et éventuellement carcinogène. La dose quotidienne moyenne recommandée de Duodopa est de 100 ml, ce qui équivaut à 2 g de lévodopa et 0,5 g de carbidopa. La dose quotidienne maximale recommandée est de 200 ml. Cela équivaut à une exposition moyenne à l'hydrazine de 4 mg/jour, avec un maximum de 8 mg/jour. L'importance clinique de cette exposition à l'hydrazine n'est pas connue.

- Une chirurgie préalable de la partie supérieure de l'abdomen peut donner lieu à des difficultés lors de la réalisation d'une gastrostomie ou d'une jéjunostomie.
- Les complications rapportées dans les études cliniques et les données depuis la commercialisation incluent : abcès, bézoard, iléus, érosion/ulcère du site d'implantation, hémorragie intestinale, ischémie intestinale, obstruction intestinale, perforation intestinale, intussusception intestinale, pancréatite, péritonite, pneumonie (notamment pneumonie par aspiration), pneumopéritoine, infection de la plaie postopératoire et sepsis. Les bézoards sont des concrétions d'aliments indigestes (tel que les fibres de légumes ou de fruits non digérées) retenus dans le tractus digestif. La plupart des bézoards sont retrouvés dans l'estomac mais les bézoards peuvent être rencontrés n'importe où dans le tractus digestif. Un bézoard à l'extrémité de la sonde jéjunale peut être le point de départ d'une occlusion intestinale ou de la formation d'une intussusception intestinale. Une douleur abdominale peut être un symptôme des complications mentionnées ci-dessus. Certains événements peuvent avoir des conséquences graves, comme la nécessité d'une intervention chirurgicale et/ou le décès. Les patients doivent informer leur médecin s'ils présentent l'un des symptômes associés aux événements ci-dessus.
- Une capacité réduite à manipuler le système (pompe, connexions tubulaires) peut entraîner des complications. Chez ces patients, un prestataire de soins (p. ex. infirmière, aide-soignante ou parent proche) doit assister le patient.
- Une aggravation brutale ou progressive de la bradykinésie peut indiquer une obstruction du dispositif pour une raison quelconque, et nécessiter une investigation.
- Le Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique (SDD) est un trouble addictif résultant en une utilisation abusive du produit, observé chez certains patients traités par carbidopa/lévodopa. Avant l'initiation du traitement, les patients et les soignants doivent être avertis du risque potentiel de développer un SDD (voir aussi rubrique 4.8).
- Une polyneuropathie a été rapportée chez des patients traités par le gel intestinal de lévodopa/carbidopa. Avant et régulièrement après avoir débuté le traitement, les patients doivent être évalués à la recherche d'antécédents ou de signes d'une polyneuropathie et de facteurs de risque connus.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les interactions suivantes sont connues pour l'association générique de lévodopa/carbidopa.

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de Duodopa avec les médicaments suivants :

Antihypertenseurs

Une hypotension orthostatique symptomatique est survenue en cas d'ajout d'associations de lévodopa et d'un inhibiteur de la décarboxylase au traitement de patients recevant déjà des antihypertenseurs. Un ajustement de la posologie de l'antihypertenseur peut s'avérer nécessaire.

Antidépresseurs

De rares cas d'effets indésirables ont été rapportés, notamment une hypertension et des dyskinésies résultant de l'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques et de préparations de carbidopa/lévodopa.

Anticholinergiques

Les anticholinergiques peuvent agir de manière synergique avec la lévodopa pour diminuer les tremblements. Cependant, leur utilisation combinée peut exacerber les mouvements involontaires anormaux. Les anticholinergiques peuvent diminuer les effets de la lévodopa en retardant son absorption. Un ajustement de la dose de Duodopa peut s'avérer nécessaire.

Inhibiteurs de la COMT (tolcapone, entacapone)

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la COMT (Catéchol-O-Méthyl Transférase) et de Duodopa peut augmenter la biodisponibilité de la lévodopa. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de Duodopa.

Autres médicaments

Les antagonistes des récepteurs de la dopamine (certains antipsychotiques, p. ex. phénothiazines, butyrophénones et rispéridone, ainsi que des antiémétiques, p. ex. métoclopramide), les benzodiazépines, l'isoniazide, la phénytoïne et la papavérine peuvent réduire l'effet thérapeutique de la lévodopa. Surveiller attentivement les patients prenant ces médicaments avec Duodopa afin de détecter une éventuelle perte de réponse thérapeutique.

Duodopa peut se prendre simultanément avec la dose recommandée d'un IMAO de type B sélectif (par exemple le chlorhydrate de sélégiline). La posologie de lévodopa peut nécessiter d'être réduite lorsqu'un inhibiteur sélectif de la MAO-B est ajouté.

L'utilisation concomitante de sélégiline et de lévodopa-carbidopa a été associée à une hypotension orthostatique sévère.

L'amantadine exerce un effet synergique avec la lévodopa, et peut augmenter les effets indésirables liés à la lévodopa. Un ajustement de la posologie de Duodopa peut s'avérer nécessaire.

Les sympathicomimétiques peuvent augmenter les effets indésirables cardiovasculaires liés à la lévodopa.

La lévodopa forme un chélate avec le fer dans le tractus gastro-intestinal, ce qui conduit à une réduction de l'absorption de la lévodopa.

Etant donné que la lévodopa entre en compétition avec certains acides aminés, l'absorption de la lévodopa peut être perturbée chez les patients recevant un régime alimentaire riche en protéines.

L'effet de l'administration d'antiacides et de Duodopa sur la biodisponibilité de la lévodopa n'a pas été étudié.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'association lévodopa / carbidopa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Duodopa n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception sauf si les bénéfices pour la mère dépassent les risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement

La lévodopa et peut-être les métabolites de la lévodopa sont excrétés dans le lait maternel. Des données montrent que la lactation est supprimée au cours d'un traitement par la lévodopa.

On ne sait pas si la carbidopa ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la carbidopa dans le lait.

Il n'y a pas de données suffisantes sur les effets de l'association lévodopa/carbidopa ou de leurs métabolites chez les nouveaux-nés/nourrissons. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Duodopa.

Fertilité

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé lors des études précliniques avec la carbidopa ou la lévodopa non combinée. Les études de fertilité menées chez les animaux n'ont pas été conduites avec l'association lévodopa et carbidopa.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Duodopa peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La lévodopa et la carbidopa peuvent provoquer des étourdissements et une hypotension orthostatique. Par conséquent, la prudence est de rigueur lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Conseiller aux patients traités par Duodopa et présentant une somnolence et/ou des épisodes d'endormissement soudain de s'abstenir de conduire ou d'exercer une activité où une altération de la vigilance pourrait les exposer ou exposer d'autres personnes à un risque de blessure sévère ou de décès (p. ex. utilisation de machines), jusqu'à la disparition de ces épisodes récurrents et de la somnolence, voir également rubrique 4.4.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés au médicament qui surviennent fréquemment avec le système Duodopa incluent les nausées et les dyskinésies.

Les effets indésirables liés au dispositif et à l'intervention chirurgicale qui surviennent fréquemment avec le système Duodopa incluent : douleur abdominale, complications liées à l'insertion du dispositif, formation excessive de tissu de granulation, érythème du site d'incision, infection de la plaie postopératoire, écoulement postopératoire, douleur opératoire et réaction au site opératoire. La plupart de ces effets indésirables ont été rapportés au début des études, à la suite de la réalisation de la gastrostomie endoscopique percutanée et se sont produits au cours des 28 premiers jours.

Effets indésirables rapportés avec Duodopa

La sécurité d'emploi de Duodopa a été comparée à celle de la formulation orale standard de lévodopa/carbidopa (100 mg/25 mg) chez un total de 71 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé ayant participé à une étude randomisée, en double aveugle, double placebo, contrôlée contre un produit actif, d'une durée de 12 semaines.

Des informations supplémentaires de sécurité d'emploi ont été recueillies dans le cadre d'une étude en ouvert de 12 mois chez 354 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé et d'études d'extension en ouvert.

Une analyse a été réalisée chez les patients ayant reçu Duodopa dans toutes les études, quel que soit le plan de l'étude (en double aveugle ou en ouvert) afin de pouvoir réaliser un résumé des effets indésirables liés au médicament. Une autre analyse a été réalisée chez les patients ayant reçu Duodopa ou un gel de placebo via une sonde GEP-J afin de pouvoir réaliser un résumé des effets indésirables liés à l'intervention et au dispositif dans toutes les études, quel que soit le plan de l'étude (en double aveugle ou en ouvert).

Les effets indésirables liés au médicament, à l'intervention chirurgicale et au dispositif, classés en fonction des fréquences de survenue au cours du traitement, quelle que soit la cause attribuée, auxquels ont été ajoutés les effets indésirables identifiés après mise sur le marché de Duodopa sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Données sur les effets indésirables issues des essais cliniques et de l'expérience après la mise sur le marché

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent^a (≥ 1/10)	Fréquent^a (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent^b (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare^b (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée après mise sur le marché
Effets indésirables liés au médicament					
Infections et infestations	Infection des voies urinaires				
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	Leucopénie, Thrombocytopénie		
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte de poids	Prise de poids, Augmentation des taux d'acides aminés (augmentation de l'acide méthylmalonique, Augmentation de l'homocystéinémie, Diminution de l'appétit, Déficit en vitamine B6, Déficit en vitamine B12			
Affections psychiatriques	Anxiété, Dépression, Insomnie	Rêves étranges, Agitation, État confusionnel, Hallucinations, Comportement impulsif ^c , Troubles psychotiques, Attaques de sommeil, Troubles du sommeil	Suicide, Démence, Désorientation, Humeur euphorique, Peur, Augmentation de la libido (voir rubrique 4.4), Cauchemars, Tentatives de suicide	Pensées étranges	Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique ^d
Affections du système nerveux	Dyskinésie, Maladie de Parkinson	Vertiges, Dystonie, Céphalées, Hypoesthésie, Phénomène « on-off », Paresthésies,	Ataxie, Convulsions, Troubles de la marche		

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent^a (≥ 1/10)	Fréquent^a (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent^b (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare^b (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée après mise sur le marché
		Polyneuropathie, Somnolence, Syncope, Tremblement			
Affections oculaires			Glaucome à angle fermé, Blépharospasme, Diplopie, Neuropathie ischémique optique, Vision trouble		
Affections cardiaques		Fréquence cardiaque irrégulière	Palpitations		
Affections vasculaires	Hypotension orthostatique	Hypertension, Hypotension	Phlébite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, Douleur oropharyngée,	Douleur thoracique, Dysphonie	Respiration anormale	
Affections gastro-intestinales	Nausées, Constipation	Distension abdominale, Diarrhée, Sécheresse buccale, Dysgueusie, Dyspepsie, Dysphagie, Flatulences, Vomissements	Hypersécrétion salivaire	Bruxisme, Coloration anormale de la salive, Glossodynne, Hoquet	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite de contact, Hyperhidrose, Œdème périphérique, Prurit, Rash	Alopécie, Erythème, Urticaire	Coloration anormale de la sueur, Mélanome malin (voir rubrique 4.4)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires, Douleur cervicale			
Affections du rein et des voies urinaires		Incontinence urinaire, Rétention urinaire	Chromaturie	Priapisme	
Troubles généraux et anomalies au		Fatigue, Douleur, Asthénie	Malaise		

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent^a (≥ 1/10)	Fréquent^a (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent^b (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare^b (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée après mise sur le marché
site d'administration					
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chutes				
Effets indésirables liés au dispositif et à l'intervention chirurgicale					
Infections et infestations	Infection de la plaie postopératoire	Cellulite au site d'incision, Infection postopératoire	Abcès postopératoire		Sepsis
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	Gêne abdominale, Douleur abdominale haute, Péritonite, Pneumopéritoine	Bézoard (voir rubrique 4.4), Colite ischémique, Ischémie gastro-intestinale, Obstruction gastro-intestinale, Intussusception intestinale, Pancréatite, Hémorragie de l'intestin grêle, Ulcère de l'intestin grêle, Perforation du côlon		Perforation gastrique, Perforation gastro-intestinale, Ischémie de l'intestin grêle, Perforation de l'intestin grêle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Pneumonie / Pneumonie par aspiration			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Formation excessive de tissu de granulation				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Complications liées à l'insertion du dispositif ^c	Déplacement du dispositif, Occlusion du dispositif			
Lésions, intoxications et complications liées aux	Érythème au site d'incision, Écoulement postopératoire, Douleur	Complication au niveau de la zone de stomie gastro-intestinale, Douleur au site			

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ^a (≥ 1/10)	Fréquent ^a (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent ^b (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare ^b (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée après mise sur le marché
procédures	postopératoire, Réaction au site opératoire	d'incision, Iléus postopératoire, Complication postopératoire, Gêne postopératoire, Hémorragie postopératoire			

^a Effets indésirables observés au cours des essais cliniques. Les fréquences attribuées reflètent les fréquences des événements indésirables, quelle que soit la cause attribuée par l'investigateur.

^b Effets indésirables observés avec Duodopa pour lesquels les estimations de fréquence ne sont pas disponibles. Les fréquences attribuées sont basées sur les données historiques de la lévodopa/carbidopa orale.

^c Trouble du contrôle des pulsions : Jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, frénésie alimentaire et alimentation compulsive peuvent survenir chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou des traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa, dont Duodopa (voir rubrique 4.4).

^d Le Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique (SDD) est un trouble addictif observé chez certains patients traités par carbidopa/lévodopa. Les patients atteints d'un tel syndrome montrent une utilisation abusive compulsive du médicament dopaminergique au-delà des doses nécessaires pour contrôler les symptômes moteurs, ce qui peut entraîner dans certains cas des dyskinésies sévères (voir aussi rubrique 4.4).

^e La complication liée à l'insertion du dispositif a été un effet indésirable fréquemment rapporté à la fois avec la sonde naso-jéjunale et avec la sonde GEP-J. Cet effet indésirable a été rapporté en même temps qu'un ou plusieurs des effets indésirables suivants avec la sonde naso-jéjunale : douleur oro-pharyngée, distension abdominale, douleur abdominale, gêne abdominale, douleur, irritation de la gorge, lésion gastro-intestinale, hémorragie œsophagienne, anxiété, dysphagie et vomissements. Pour la sonde GEP-J, cet effet indésirable a été rapporté en même temps qu'un ou plusieurs des effets indésirables suivants : douleur abdominale, gêne abdominale, distension abdominale, flatulences ou pneumopéritoine. Les autres effets indésirables non graves qui ont été rapportés en même temps que la complication liée à l'insertion du dispositif incluent : gêne abdominale, douleur abdominale haute, ulcère duodénal, ulcère duodénal hémorragique, duodénite érosive, gastrite érosive, hémorragie gastro-intestinale, péritonite, pneumopéritoine, ulcère de l'intestin grêle.

Le déplacement de la sonde intestinale vers l'arrière en direction de l'estomac ou l'occlusion du dispositif conduit à la réapparition de fluctuations motrices.

Les effets indésirables supplémentaires suivants (listés avec les termes préférés MedDRA) ont été observés avec la lévodopa/carbidopa orale et pourraient se produire avec Duodopa :

Tableau 2. Effets indésirables observés avec la lévodopa/carbidopa orale

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie hémolytique	Agranulocytose
Affections du système nerveux	Trismus, Syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4)	
Affections oculaires	Syndrome de Claude Bernard-	

	Horner, Mydriase, Crises oculogyres	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Angioœdème, Purpura rhumatoïde (Syndrome de Schönlein-Henoch)	

Examens biologiques : Les anomalies biologiques suivantes ont été notifiées avec un traitement par la lévodopa / carbidopa, et doivent par conséquent être prises en considération lors du traitement des patients par Duodopa : augmentation de l'urée, des phosphatases alcalines, de l'ASAT, de l'ALAT, de la LDH, de la bilirubine, de la glycémie, de la créatinine, de l'acide urique, test de Coombs positif, et diminution des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite. La présence de leucocytes, de bactéries et de sang dans l'urine a été notifiée. L'association lévodopa / carbidopa, et par conséquent Duodopa, peut provoquer un résultat faux positif lorsque les cétones urinaires sont testées à l'aide d'une bandelette urinaire ; cette réaction n'est pas modifiée en portant l'échantillon d'urine à ébullition. L'utilisation des méthodes basées sur la glucose oxydase peut donner des résultats faux négatifs pour la glycosurie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les principaux symptômes cliniques d'un surdosage par l'association lévodopa/carbidopa sont une dystonie et une dyskinésie. Un blépharospasme peut constituer un signe précoce de surdosage.

Le traitement d'un surdosage aigu de Duodopa est généralement le même que celui d'un surdosage aigu de lévodopa. Cependant, la pyridoxine n'a aucun effet antagoniste sur l'action de Duodopa. Réaliser une surveillance électrocardiographique et surveiller attentivement le patient afin de déceler le développement d'arythmies cardiaques ; si nécessaire, administrer un traitement antiarythmique approprié. Envisager la possibilité de prise simultanée d'autres médicaments avec Duodopa. Actuellement, aucune expérience n'a été rapportée avec la dialyse et on ignore donc son intérêt dans le traitement d'un surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiparkinsoniens, lévodopa et inhibiteur de la décarboxylase
Code ATC : N04BA02.

Mécanisme d'action

Duodopa est une association de lévodopa et de carbidopa (rapport 4/1) en suspension dans un gel pour perfusion entérale continue dans la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésie sévères. La lévodopa est un précurseur métabolique de la dopamine qui soulage les symptômes de la maladie de Parkinson après décarboxylation en dopamine dans le cerveau. La carbidopa, qui ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, inhibe la décarboxylation extracérébrale de la lévodopa, ce qui veut dire que de plus grandes quantités de lévodopa deviennent disponibles pour être transportées vers le cerveau et y subir une transformation en dopamine. Si de la carbidopa n'était pas administrée en même temps, l'obtention de l'effet recherché exigerait une dose très supérieure de lévodopa. La perfusion entérale de doses individualisées de Duodopa maintient les concentrations plasmatiques de lévodopa à un niveau stable à l'intérieur des fenêtres thérapeutiques individuelles.

Effets pharmacodynamiques

Le traitement par perfusion entérale avec Duodopa réduit les fluctuations motrices et diminue le temps « OFF » pour les patients à un stade avancé de la maladie de Parkinson recevant depuis de nombreuses années un traitement à base de lévodopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase sous la forme de comprimés. Les fluctuations motrices et les hyper-/dyskinésies sont réduites grâce à une moindre variabilité des concentrations plasmatiques de lévodopa par rapport à la lévodopa/carbidopa orale, ce qui permet un traitement dans une fenêtre thérapeutique étroite. L'effet thérapeutique sur les fluctuations motrices et les hyper-/dyskinésies s'obtient souvent au cours de la première journée de traitement.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Duodopa a été confirmée dans deux études de 12 semaines, de phase III de design identique, multicentriques, randomisées, en double aveugle, double placebo, contrôlées contre un produit actif, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance de Duodopa *versus* la lévodopa/carbidopa 100/25 mg en comprimés. Les études ont été conduites chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, répondant à la lévodopa et présentant des fluctuations motrices persistantes malgré un traitement par lévodopa/carbidopa orale et d'autres médicaments antiparkinsoniens disponibles optimisés ; elles ont inclus au total 71 patients. Les résultats des deux études ont été regroupés et une seule analyse a été réalisée.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité, à savoir la variation du temps « OFF » normalisé (entre la visite initiale et la visite finale de l'étude) sur la base des données du Parkinson's Disease Diary avec utilisation de la méthode du report de la dernière valeur observée, a démontré une différence des moyennes des moindres carrés (MC) statistiquement significative en faveur du groupe de traitement Duodopa (Tableau 3).

Les résultats du critère principal d'évaluation ont été confirmés par une analyse MMRM (modèle mixte de mesures répétées) qui a examiné la variation du critère entre la visite d'inclusion et chacune des visites de suivi de l'étude. Cette analyse du temps « OFF » a montré une amélioration plus importante statistiquement significative dans le groupe Duodopa *versus* le groupe lévodopa/carbidopa orale à la semaine 4 ; cette amélioration a été statistiquement significative aux semaines 8, 10 et 12.

Cette variation du temps « OFF » a été associée à une différence des moyennes des MC statistiquement significative par rapport à l'inclusion pour le temps « ON » quotidien moyen normalisé sans dyskinésies gênantes, entre le groupe de traitement par Duodopa et le groupe contrôle traitement actif, sur la base des données du Parkinson's Disease Diary.

Les valeurs à l'inclusion ont été recueillies 3 jours avant la randomisation et après 28 jours de standardisation du traitement oral.

Tableau 3. Variation du temps « OFF » et du temps « ON » sans dyskinésies gênantes entre l'inclusion et la visite finale de l'étude

Groupe de traitement	N	Valeur initiale moyenne (ET) (heures)	Valeur finale (ET) (heures)	Moyenne des MC (ES) de la variation (heures)	Moyenne des MC (ES) de la différence (heures)	Valeur de <i>p</i>
Mesure principale						
Temps « OFF »						
Contrôle actif ^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
Mesure secondaire						
Temps « ON » sans dyskinésies gênantes						
Contrôle actif ^a	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

ET = écart type ; ES = erreur standard

^a Groupe contrôle traitement actif, lévodopa/carbidopa orale 100/25 mg comprimés

Les analyses des autres critères secondaires d'évaluation de l'efficacité, dans l'ordre de la procédure de tests hiérarchisés, ont montré des résultats statistiquement significatifs pour Duodopa comparativement à la lévodopa/carbidopa orale pour les paramètres suivants : l'indice sommaire du questionnaire de la maladie de Parkinson (PDQ-39) (un indice sur la qualité de vie liée à la maladie de Parkinson, score à l'échelle des impressions cliniques globales (*Clinical Global Impression*, CGI-I) et score UPDRS II (partie II -Activités de la Vie Quotidienne- de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* - échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson). L'index résumé PDQ-39 a montré une diminution de 10,9 points à la semaine 12 par rapport à l'inclusion. Les autres critères secondaires d'évaluation, le score UPDRS III, l'index résumé EQ-5D et le score total ZBI, n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique sur la base de la procédure des tests hiérarchisés.

Une étude de phase III, multicentrique, en ouvert, en un seul groupe, a été conduite afin d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance à long terme de Duodopa sur 12 mois chez 354 patients. La population cible était composée de patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, répondant à la lévodopa et présentant des fluctuations motrices persistantes malgré un traitement par les médicaments antiparkinsoniens disponibles optimisé. Le temps « OFF » quotidien moyen normalisé a diminué de 4,44 heures entre le début et la fin de l'étude (6,77 heures à la visite initiale et 2,32 heures à la visite finale), avec une augmentation correspondante de 4,8 heures du temps « ON » sans dyskinésies.

Une étude de phase III, en ouvert, randomisée, multicentrique a été conduite afin d'évaluer l'effet de Duodopa sur la dyskinésie par rapport à un traitement médical optimisé sur 12 semaines chez 61 patients. La population cible était composée de patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, répondant à la lévodopa et présentant des fluctuations motrices contrôlées de manière inappropriée avec un traitement médical optimisé et un score total supérieur ou égal à 30 sur l'échelle d'évaluation unifiée de la dyskinésie (UDysRS) lors de la visite d'inclusion. La variation du score total sur l'UDysRS entre la visite d'inclusion et la semaine 12 (critère principal d'évaluation de l'efficacité) a démontré une différence des moyennes des moindres carrés (MC) statistiquement significative (-15,05 ; valeur de *p* < 0,0001) en faveur du groupe de traitement Duodopa par rapport au groupe ayant reçu le traitement médical optimisé. L'analyse des critères secondaires d'évaluation de l'efficacité à l'aide d'une procédure de test à séquence fixe a montré des résultats statistiquement significatifs en faveur du groupe Duodopa par rapport au groupe ayant reçu le traitement médical optimisé pour les paramètres suivants : le temps « ON » sans dyskinésies gênantes, tel que mesuré par le Parkinson's Disease Diary, l'indice sommaire du questionnaire 8 de la maladie de Parkinson (Parkinson's Disease Questionnaire-8, PDQ 8), le score à l'échelle des impressions cliniques globales d'un changement (*Clinical Global Impression Change*, CGI-C), le score UPDRS partie II et temps « OFF » tel que mesuré par le Parkinson's Disease Diary. Le score UPDRS III n'a pas atteint le seuil de significativité statistique.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi de Duodopa chez les patients âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie et l'utilisation de Duodopa n'est donc pas recommandée dans cette population.

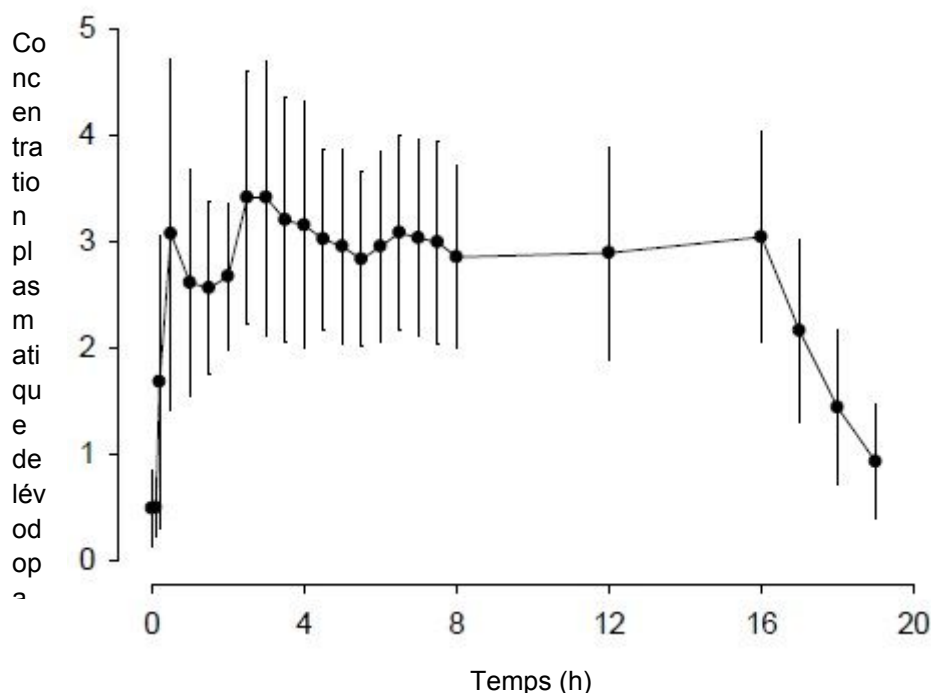
5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Duodopa est administré via une sonde introduite directement dans le duodénum ou le jéjunum. La lévodopa est absorbée rapidement et efficacement au niveau de l'intestin par l'intermédiaire d'un système de transport des acides aminés à haute capacité. La biodisponibilité absolue de la lévodopa à partir de la lévodopa/carbidopa orale en comprimés à libération immédiate est comprise entre 84 % et 99 %. Une analyse pharmacocinétique de la population inter-études a suggéré que la biodisponibilité de la lévodopa donnée sous forme de Duodopa est comparable à celle de la lévodopa donnée sous forme de lévodopa/carbidopa orale (100/25 mg) en comprimés.

Dans une étude de phase I, l'administration intrajéjunale de Duodopa a permis d'atteindre rapidement les taux plasmatiques thérapeutiques de lévodopa et a maintenu des taux de lévodopa constants sur toute la durée de la perfusion. Après la fin de la perfusion, les taux de lévodopa ont diminué rapidement (Figure 1). La variabilité intra-sujet des concentrations plasmatiques de lévodopa à partir de la 2^e heure et jusqu'à la 16^e heure après le début de la perfusion a été faible (13 %).

Figure 1. Courbe des concentrations plasmatiques de lévodopa (moyenne $\pm$ écart type) en fonction du temps avec une perfusion de Duodopa de 16 heures



Dans une étude de phase III de Duodopa en double aveugle, contrôlée contre un produit actif, la variabilité intra-sujet des concentrations plasmatiques de lévodopa a été moindre chez les patients traités par Duodopa (21 %) comparativement aux patients traités par la lévodopa/carbidopa orale en comprimés encapsulés à 100/25 mg (67 %).

Distribution

La lévodopa est administrée conjointement avec de la carbidopa, un inhibiteur de la décarboxylase, ce qui augmente la biodisponibilité de la lévodopa et en diminue la clairance. La clairance et le volume de

distribution sont respectivement de 0,3 l/h/kg et de 0,9 à 1,6 l/kg pour la lévodopa lorsqu'elle est associée à un inhibiteur de la décarboxylase. Le coefficient de partage entre les globules rouges pour la lévodopa et le plasma est d'environ 1. La fixation de la lévodopa aux protéines plasmatiques est négligeable (environ 10 %-30 %). La lévodopa est transportée jusque dans le cerveau par le mécanisme de transport des acides aminés volumineux neutres.

La fixation de la carbidopa aux protéines plasmatiques est d'environ 36 %. La carbidopa ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation et élimination

En cas d'administration avec la carbidopa, la demi-vie d'élimination de la lévodopa est de l'ordre de 1,5 heure. La lévodopa est complètement éliminée par métabolisme et les métabolites formés sont excrétés principalement dans les urines. Il y a quatre voies métaboliques connues, mais la lévodopa est principalement éliminée par les voies métaboliques enzymatiques de l'acide aminé aromatique décarboxylase (AAAD) et de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT). Les autres voies du métabolisme sont la transamination et l'oxydation. La décarboxylation de la lévodopa en dopamine par l'intermédiaire de l'AAAD est la voie enzymatique majeure en l'absence d'administration concomitante d'un inhibiteur enzymatique. Lors de l'administration conjointe de lévodopa et de carbidopa, l'enzyme décarboxylase est inhibée de telle sorte que c'est le métabolisme via la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) qui devient la voie métabolique dominante. La

O-méthylation de la lévodopa par la COMT aboutit à la formation de 3-O-méthyl-dopa.

La carbidopa est métabolisée en deux métabolites principaux (acide α -méthyl-3-méthoxy-4-hydroxyphénylpropionique et acide α -méthyl-3,4-dihydroxyphénylpropionique). Ces 2 métabolites sont éliminés principalement dans les urines sous forme inchangée ou sous forme glucuronoconjuguée. La carbidopa inchangée représente 30 % de l'excrétion urinaire totale. La demi-vie d'élimination de la carbidopa est d'environ 2 heures.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les diminutions des fluctuations de la concentration plasmatique de lévodopa diminuent les fluctuations de la réponse au traitement. La dose nécessaire de lévodopa varie considérablement dans la maladie de Parkinson à un stade avancé et il importe d'ajuster individuellement la dose sur la base de la réponse clinique. Aucun phénomène de tolérance ou de dépendance avec le temps n'a été observé pour Duodopa.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Au cours des études de toxicité sur les fonctions de reproduction, tant la lévodopa que l'association carbidopa/lévodopa ont provoqué des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin.

L'hydrazine est un produit de dégradation de la carbidopa. Au cours des études réalisées chez l'animal, l'hydrazine présentait une toxicité systémique notable, particulièrement en cas d'exposition par inhalation. Les études ont rapporté que l'hydrazine est hépatotoxique, toxique pour le SNC (même si aucun effet n'a été décrit après un traitement oral), génotoxique et carcinogène (voir également rubrique 4.4).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Carmellose sodique

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture : 15 semaines.

Après ouverture : à utiliser immédiatement. Le produit doit être utilisé dans les 24 heures maximum une fois hors du frigo. Eliminer tout produit non utilisé.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2° C et 8° C).

Conserver la cassette dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après première ouverture du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Quantité totale de 100 ml dans une poche (PVC) à l'intérieur d'une cassette protectrice en plastique rigide, boîte de 7 cassettes.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les cassettes sont destinées à un usage unique.

Ne pas réutiliser une cassette ouverte.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Retourner les cassettes vides/utilisées à la pharmacie pour destruction.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AbbVie S.A.
Avenue Einstein 14
1300 Wavre
Belgique

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE276814

LU : 2010010643

- 0416176 (1x7 sachets 100 ml)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 novembre 2005

Date du dernier renouvellement : 21 janvier 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

08/2024

V48

