

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 20 mg levodopa en 5 mg carbidopa monohydraat.
100 ml bevat 2000 mg levodopa en 500 mg carbidopa monohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Intestinale gel.

Gebroken witte tot lichtgele gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de ziekte van Parkinson in een gevorderd stadium met ernstige motorische fluctuaties en hyperkinesie of dyskinesie en met respons op levodopa, wanneer de beschikbare combinaties van geneesmiddelen bij de ziekte van Parkinson geen bevredigende resultaten hebben gegeven.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Duodopa is een gel voor continue intestinale toediening. Voor langdurige toediening dient deze gel met een draagbare pomp te worden toegediend, rechtstreeks in het duodenum of in het bovenste deel van het jejunum via een permanente sonde, geplaatst via percutane endoscopische gastrostomie met een externe transabdominale sonde en een interne intestinale sonde. Als alternatief kan een radiologische gastrojejunostomie overwogen worden, wanneer percutane endoscopische gastrostomie om een of andere reden niet mogelijk is. Het plaatsen van de transabdominale sonde en de dosisaanpassingen dienen uitgevoerd te worden in samenwerking met een neurologische dienst.

Een tijdelijke naso-duodenale/naso-jejunale sonde zou overwogen moeten worden om te bepalen of de patiënt positief reageert op de behandelingsmethode voordat een permanente percutane endoscopische gastronomie met jejunale (PEG-J) sonde wordt geplaatst. In gevallen waarin de arts denkt dat deze beoordeling niet nodig is, kan worden afgezien van de naso-jejunale-testfase en kan de behandeling meteen gestart worden met plaatsing van de PEG-J.

De dosering moet individueel worden aangepast om een optimale klinische respons te verkrijgen. Dit betekent maximalisering van de functionele ON-tijd tijdens de dag door minimalisering van het aantal en de duur van de OFF-episoden (bradykinesie) en minimalisering van de ON-tijd met invaliderende dyskinesie. Zie aanbevelingen onder de rubriek *Dosering*.

Duodopa dient in eerste instantie als monotherapie te worden toegediend. Indien nodig kunnen andere geneesmiddelen bij de ziekte van Parkinson in combinatie worden genomen. Voor toediening van Duodopa kan uitsluitend de CADD-legacy 1400 pomp (CE-markering) worden gebruikt. *Een handleiding met instructies voor het gebruik van de draagbare pomp is bij de pomp bijgeleverd.*

De Duodopa-behandeling via een permanente sonde kan op elk moment worden gestopt door de sonde te verwijderen en de wonde te laten genezen. De behandeling dient dan verder voortgezet te worden door orale toediening van geneesmiddelen met de combinatie van levodopa en carbidopa.

Dosering:

De totale dagelijkse dosis Duodopa is samengesteld uit drie individueel aangepaste doses: de bolusdosis 's ochtends, de continue onderhoudsdosis en de extra bolusdoses die voor een duur van ongeveer 16 uur worden toegediend. De behandeling wordt doorgaans toegediend tijdens de periode dat de patiënt wakker is. Indien het ziektebeeld dit rechtvaardigt, mag Duodopa ook tot 24 uur worden toegediend.

De geneesmiddeltassettes zijn bestemd voor eenmalig gebruik en mogen niet langer dan 24 uur worden gebruikt, zelfs als er nog product overblijft. Gebruik een geopende cassette niet opnieuw.

Aan het einde van de houdbaarheidstijd kan de gel lichtgeel worden. Dit heeft geen invloed op de concentratie van het geneesmiddel of op de behandeling.

Ochtenddos: De bolusdosis 's ochtends wordt toegediend met de pomp om snel het therapeutische dosisniveau te bereiken (in 10 tot 30 minuten). Deze dosis moet berekend worden op basis van de voorgaande ochtenddos van levodopa van de patiënt met toevoeging van het volume dat nodig is om de sonde te vullen. De totale ochtenddos bedraagt doorgaans 5 tot 10 ml, hetgeen overeenstemt met 100-200 mg levodopa. De totale ochtenddos mag niet meer dan 15 ml (300 mg levodopa) bedragen.

Continue onderhoudsdosis: De onderhoudsdosis is aanpasbaar in stappen van 2 mg/uur (0,1 ml/uur). De dosis moet berekend worden volgens de voorafgaande dagelijkse inname van levodopa door de patiënt. Wanneer gecombineerde behandelingen worden gestopt, moet de Duodopa-dosis ook aangepast worden. De continue onderhoudsdosis wordt individueel aangepast. Deze dosis dient binnen een bereik van 1 tot 10 ml/uur (20 tot 200 mg levodopa/uur) gehouden te worden en bedraagt doorgaans 2 tot 6 ml/uur (40 tot 120 mg levodopa/uur). De aanbevolen dagelijkse maximumdosis bedraagt 200 ml (zie rubriek 4.4). In uitzonderlijke gevallen kan een hogere dosis nodig zijn.

Voorbeeld:

Dagelijkse inname van levodopa in de vorm van Duodopa: 1.640 mg/dag

Bolusdosis 's ochtends: 140 mg = 7 ml (exclusief het volume voor het vullen van de intestinale sonde)

Continue onderhoudsdosis: 1.500 mg/dag

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

De toediening wordt berekend over 16 uur: 75 ml/16 uur = 4,7 ml/uur.

Extra bolusdoses: Deze moeten, indien nodig, gegeven worden als de patiënt gedurende de dag hypokinetisch wordt. De extra dosis dient individueel aangepast te worden, normaliter variërend tussen 0,5 en 2,0 ml. In zeldzame gevallen kan een hogere dosis nodig zijn. Als de nood aan extra doses meer dan 5 keer/dag bedraagt, dient de onderhoudsdosis verhoogd te worden.

Nadat de initiële dosis is bepaald, dienen nauwkeurige aanpassingen uitgevoerd te worden voor de bolusdosis 's ochtends, de onderhoudsdosis en de extra bolusdoses, binnen enkele weken na aanvang van de behandeling.

Controle van de behandeling: Bij een plotse vermindering van de respons op de behandeling met terugkerende motorische fluctuaties moet men denken aan een mogelijke verplaatsing van het distale gedeelte van de sonde van het duodenum/jejunum naar de maag. De locatie van de sonde moet worden bepaald door middel van een röntgenfoto en het uiteinde van de sonde moet opnieuw in het duodenum/jejunum worden geplaatst onder radioscopie.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van Duodopa bij kinderen voor de indicatie van gevorderde levodopa-responsieve ziekte van Parkinson met ernstige motorische fluctuaties en hyper-/dyskinesie.

Gebruik bij ouderen

Er is aanzienlijke ervaring in het gebruik van levodopa/carbidopa bij oudere patiënten. Doses voor alle patiënten, waaronder de geriatrische populatie worden individueel aangepast door middel van titratie.

Nier- en leverinsufficiëntie

Er zijn geen studies naar de farmacokinetiek van carbidopa en levodopa bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen. Doserend met Duodopa wordt geïndividualiseerd door titratie tot het optimale effect bereikt is (wat overeenstemt met individueel geoptimaliseerde levodopa en carbidopa plasmablootstellingen), daarom zijn de potentiële effecten van lever- en nierfunctiestoornissen op levodopa en carbidopa blootstelling indirect verklaard door de dosistitratie. Dosistitratie dient met voorzichtigheid te worden uitgevoerd bij patiënten met ernstige nier- en leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Onderbreken van de behandeling

De patiënten dienen nauwgezet geobserveerd te worden ingeval een plotse vermindering van de dosis vereist is of wanneer het nodig wordt de Duodopa-behandeling stop te zetten, in het bijzonder indien de patiënt antipsychotica krijgt, zie rubriek 4.4.

In geval van *verdachte of vastgestelde* dementie en verminderde drempel van verwardheid mag de pomp van de patiënt alleen door het verzorgend personeel of een verzorger worden gehanteerd.

Wanneer een cassette gebruikt gaat worden, moet deze aangesloten worden op de draagbare pomp en het systeem moet gekoppeld worden aan de naso-duodenale sonde of de duodenale/jejunale sonde voor toediening, volgens de aangegeven instructies.

4.3 Contra-indicaties

Duodopa vormt een contra-indicatie bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Nauwe-kamerhoekglaucoom
- Ernstige hartstoornissen
- Ernstige hartaritmie
- Plotselinge hersenbloeding.
- Niet-selectieve MAO-remmers en selectieve MAO type A inhibitoren zijn gecontra-indiceerd voor gebruik in combinatie met Duodopa. Met deze remmers moet minstens

twee weken voorafgaand aan de behandeling met Duodopa te worden gestopt. Duodopa mag gelijktijdig worden toegediend met een MAO-remmer die selectief is voor MAO type B (bv selegiline HCl) volgens de dosering aanbevolen door de fabrikant (zie rubriek 4.5).

- Omstandigheden waarin adrenerge middelen gecontra-indiceerd zijn, bijvoorbeeld feochromocytoom, hyperthyroïdie en syndroom van Cushing.

Omdat levodopa maligne melanoom kan activeren, dient Duodopa niet te worden gebruikt bij patiënten met verdachte ongediagnosticeerde huidletsels of een voorgeschiedenis van melanoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verscheidene van de hieronder vermelde waarschuwingen en voorzorgen zijn bekend voor levodopa en daarom ook van toepassing voor Duodopa.

- Duodopa wordt niet aanbevolen voor de behandeling van medicamenteus-geïnduceerde extrapiramidale reacties.
- De Duodopa-behandeling moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een ernstige cardiovasculaire of pulmonale ziekte, bronchiaal astma, renale, hepatische of endocriene aandoeningen, of een voorgeschiedenis van maagulcera of epileptische aanvallen.
- Bij patiënten met antecedenten van myocardinfarct met residuele atriale nodale of ventriculaire aritmieën, moet de hartfunctie zeer nauwkeurig worden gevolgd tijdens de periode van aanpassing van de initiële dosis.
- Alle patiënten behandeld met Duodopa moeten zorgvuldig geobserveerd worden om een evolutie in de geestestoestand, een depressie met zelfmoordneigingen of andere ernstige psychische veranderingen op te sporen. Patiënten met een psychose, nu of in het verleden, moeten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld.
- Gelijktijdige toediening van antipsychotica met dopaminereceptorremmende eigenschappen, in het bijzonder D₂-receptorantagonisten, moet met de nodige voorzichtigheid worden uitgevoerd en de patiënt moet zorgvuldig geobserveerd worden of het antiparkinsoneffect niet verdwijnt of de symptomen van de ziekte van Parkinson niet verergeren, zie rubriek 4.5.
- Patiënten met een chronisch openhoekglaucoom mogen met de nodige voorzichtigheid met Duodopa worden behandeld op voorwaarde dat de intraoculaire druk goed onder controle is en de patiënt zorgvuldig gevolgd wordt om eventuele veranderingen van de intraoculaire druk vast te stellen.
- Duodopa kan leiden tot orthostatische hypotensie. Daarom moet Duodopa weloverwogen gegeven worden aan patiënten die reeds andere geneesmiddelen nemen die orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken, zie rubriek 4.5.
- Levodopa gaat gepaard met slaperigheid en episodes van plots in slaap vallen bij patiënten met de ziekte van Parkinson en daarom moeten deze patiënten voorzichtig zijn wanneer zij een voertuig besturen of machines gebruiken (zie rubriek 4.7).
- Een symptoomcomplex dat lijkt op het neuroleptisch maligne syndroom (NMS), met inbegrip van spierstijfheid, verhoogde lichaamstemperatuur, psychische veranderingen (bijvoorbeeld agitatie, verwardheid, coma) en een verhoging van het serumcreatinefosfokinasegehalte, werd gemeld wanneer plots werd gestopt met antiparkinsongeneesmiddelen. Rabdomyolyse als gevolg van het neuroleptisch maligne syndroom of ernstige dyskinesieën werden zelden gezien bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Daarom moeten patiënten nauwkeurig geobserveerd worden wanneer de dosering van de combinatie van levodopa/carbidopa plots verminderd of stopgezet wordt, in het bijzonder wanneer de patiënt behandeld wordt met antipsychotica. Noch NMS, noch rabdomyolyse werd gemeld in combinatie met Duodopa.
- Patiënten dienen regelmatig gemonitord te worden op de ontwikkeling van stoornissen in de impulscontrole. Patiënten en verzorgers dienen er bewust van gemaakt te

worden dat symptomen van stoornissen in de impulscontrole waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido en hyperseksualiteit, dwangmatig uitgaven of aankopen doen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen voorkomen bij patiënten behandeld met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen die levodopa bevatten, inclusief Duodopa. Herziening van de behandeling wordt aanbevolen als dergelijke symptomen zich ontwikkelen.

- Epidemiologische studies hebben aangetoond dat patiënten met Parkinson een verhoogd risico hebben om een melanoom te ontwikkelen in vergelijking met de algemene populatie. Het is onduidelijk of het waargenomen verhoogde risico kwam door Parkinson of andere factoren, zoals geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van Parkinson. Daarom worden patiënten en zorgverleners geadviseerd om regelmatig te controleren op melanomen bij het gebruik van Duodopa onafhankelijk van de indicatie. Idealiter zou periodiek huidonderzoeken uitgevoerd moeten worden door gekwalificeerde personen (bijv. dermatologen).
- Als algehele anesthesie is vereist, kan de Duodopa-behandeling voortgezet worden zolang het de patiënt wordt toegestaan vloeistoffen en geneesmiddelen oraal in te nemen. Als de behandeling tijdelijk gestopt dient te worden, kan Duodopa met dezelfde dosis als voorheen opnieuw gestart worden zodra de patiënt oraal vloeistoffen mag innemen.
- Het is mogelijk dat de dosis Duodopa moet worden verminderd om dyskinesieën veroorzaakt door levodopa te vermijden.
- Een periodieke evaluatie van de hepatische, hematopoëtische, cardiovasculaire en renale functies is aanbevolen tijdens een langdurige behandeling met Duodopa.
- Duodopa bevat hydrazine, een afbraakproduct van carbidopa dat genotoxisch en mogelijk carcinogeen kan zijn. De gemiddelde aanbevolen dagelijkse dosis Duodopa is 100 ml, dat 2 g levodopa en 0,5 g carbidopa bevat. De aanbevolen dagelijkse maximumdosis bedraagt 200 ml. Dit bevat hydrazine tot een gemiddelde blootstelling van 4 mg/dag, met een maximum van 8 mg/dag. De klinische significantie van deze blootstelling aan hydrazine is niet bekend.
- Een eerdere chirurgische ingreep in het bovenste gedeelte van het abdomen kan moeilijkheden veroorzaken bij het uitvoeren van gastrostomie of jejunostomie.
- Gerapporteerde complicaties uit klinische studies en uit post-marketing gegevens, omvatten abces, bezoar, ileus, implantatieplaats erosie / maagzweer, intestinale bloeding, intestinale ischemie, intestinale obstructie, darmperforatie, darminvaginatie, pancreatitis, peritonitis, pneumonie (waaronder aspiratiepneumonie), pneumoperitoneum, postoperatieve wondinfectie en sepsis. Bezoars zijn samengebalde massa's van onverteerbaar materiaal (zoals niet-verteerbare vezels van groente of fruit) in de gastro-intestinale tractus. Vaak zitten bezoars in de maag, maar ze kunnen ook elders in de darmen worden aangetroffen. Een bezoar rond het uiteinde van de jejunale sonde kan aanleiding geven tot een intestinale obstructie of darminvaginatie. Abdominale pijn kan een symptoom zijn van bovengenoemde complicaties. Sommige gebeurtenissen kunnen leiden tot ernstige gevolgen, zoals chirurgie en/of overlijden. Patiënten dienen te worden aangeraden hun arts te informeren wanneer zij last hebben van de symptomen die gepaard gaan met de bovenstaande gebeurtenissen.
- Een verminderde bekwaamheid in het behandelen van het systeem (pomp, sondeverbindingen) kan tot complicaties leiden. Bij deze patiënten dient een thuisverzorger (bijvoorbeeld een verpleegkundige, verzorger of naast familielid) de patiënt bij te staan.
- Een plotse of graduele verslechtering van bradykinesie kan wijzen op een obstructie van het systeem om welke reden dan ook en dient onderzocht te worden.
- Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavende aandoening die leidt tot overmatig gebruik van het geneesmiddel en die werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met carbidopa/levodopa. Voor aanvang van de behandeling, moeten patiënten en zorgverleners worden gewaarschuwd voor het mogelijke risico op het ontwikkelen van DDS (zie ook rubriek 4.8).

- Polyneuropathie werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met levodopa/carbidopa gel voor intestinaal gebruik. Voordat de behandeling wordt gestart, moeten patiënten worden beoordeeld op een voorgeschiedenis of tekenen van polyneuropathie en bekende risicofactoren, en periodiek daarna.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Duodopa. De volgende interacties kwamen voor met de generische combinatie levodopa/carbidopa.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Duodopa met de volgende geneesmiddelen:

Antihypertensiva

Een symptomatische posturale hypotensie deed zich voor wanneer combinaties van levodopa en een decarboxylaseremmer werden toegevoegd aan de behandeling van patiënten die reeds antihypertensiva toegediend kregen. Een doseringsaanpassing van het antihypertensivum kan nodig zijn.

Antidepressiva

Er werden zelden bijwerkingen gemeld, met inbegrip van hypertensie en dyskinesie, als resultaat van gelijktijdige toediening van tricyclische antidepressiva en carbidopa/levodopa-preparaten.

Anticholinergica

Anticholinergica kunnen een synergistische werking hebben in combinatie met levodopa om het beven te verminderen. Een gelijktijdig gebruik kan echter abnormale, onvrijwillige bewegingen verergeren. Anticholinergica kunnen de effecten van levodopa verminderen door de absorptie ervan te vertragen. Een dosisaanpassing van Duodopa kan nodig zijn.

COMT-remmers (tolcapon, entacapon)

Het gelijktijdige gebruik van COMT (catechol-O-methyltransferase)-remmers met Duodopa kan de biologische beschikbaarheid van levodopa verhogen. Dit kan een doseringsaanpassing van Duodopa vergen.

Andere geneesmiddelen

Dopaminereceptorantagonisten (sommige antipsychotica, bijv. fenothiazinen, butyrofenonen en risperidon alsook anti-emetica, bijv. metoclopramide), benzodiazepines, isoniazide, fenytoïne en papaverine kunnen het therapeutische effect van levodopa verminderen. Patiënten die deze geneesmiddelen nemen in combinatie met Duodopa dienen zorgvuldig geobserveerd te worden om een eventueel verlies van therapeutische respons op te sporen.

Duodopa kan samen met de aanbevolen dosis van een selectieve MAO-remmer type B worden ingenomen (bijv. selegiline-HCl). Het kan nodig zijn de dosis levodopa te verlagen wanneer een MAO-remmer selectief voor type B wordt toegevoegd.

Het gelijktijdige gebruik van selegiline met levodopa/carbidopa ging gepaard met ernstige orthostatische hypotensie.

Amantadine heeft een synergistisch effect met levodopa en kan de aan levodopa gerelateerde bijwerkingen verhogen. Een doseringsaanpassing van Duodopa kan nodig zijn.

Sympathicomimetica kunnen de cardiovasculaire bijwerkingen gerelateerd aan levodopa verhogen.

Levodopa vormt een chelaat met ijzer in het maag-darmstelsel, hetgeen leidt tot een verminderde absorptie van levodopa.

Aangezien levodopa competitief is met bepaalde aminozuren, kan de absorptie van levodopa bij patiënten die een eiwitrijk dieet volgen, verstoord raken.

Het effect van toediening van antacida en Duodopa op de biologische beschikbaarheid van levodopa werd niet bestudeerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte hoeveelheidsgegevens omtrent het gebruik van levodopa/carbidopa bij zwangere vrouwen. Dierproeven toonden reproductietoxiciteit aan (zie rubriek 5.3). Duodopa wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken, tenzij de voordelen voor de moeder groter zijn dan de potentiële risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Levodopa en mogelijk ook levodopametabolieten worden in de moedermelk uitgescheiden. Er bestaan bewijzen dat borstvoeding tijdens de behandeling met levodopa onderdrukt wordt.

Het is niet bekend of carbidopa of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Dierstudies hebben uitscheiding van carbidopa in de moedermelk laten zien.

Er is onvoldoende informatie over de effecten van levodopa / carbidopa of hun metabolieten in pasgeborenen / zuigelingen. Borstvoeding dient te worden gestaakt tijdens de behandeling met Duodopa.

Vruchtbaarheid

In preklinische onderzoeken met enkel carbidopa of levodopa zijn geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid waargenomen. Er zijn bij dieren geen vruchtbaarheidsonderzoeken met de combinatie van levodopa en carbidopa uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Duodopa kan een grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Levodopa en carbidopa kunnen duizeligheid en orthostatische hypotensie veroorzaken. Daarom is voorzichtigheid geboden tijdens het autorijden of het gebruik van machines. Patiënten, behandeld met Duodopa en die slaperigheid en/of episodes van plots in slaap vallen ondervinden, mogen niet autorijden of activiteiten ondernemen (bijv. bedienen van machines) waarbij door een verminderde alertheid zij of andere personen risico lopen op een ernstig ongeluk of de dood, totdat deze periodieke episodes van slaperigheid verdwenen zijn, zie ook rubriek 4.4.

4.8 Bijwerkingen

Medicijn-gerelateerde bijwerkingen die vaak voorkomen bij het Duodopa-systeem zijn misselijkheid en dyskinesie.

Systeem- en procedure-gerelateerde bijwerkingen die vaak voorkomen bij het Duodopa-systeem zijn buikpijn, complicaties van het aanbrengen van het systeem, overmatig granulatieweefsel, erytheem van de snede, postoperatieve wondinfectie, postprocedurele ettervorming, procedurele pijn en reactie op de procedureplaats.

De meeste van deze bijwerkingen werden aan het begin van de onderzoeken, na de percutane endoscopische gastrostomie procedure gemeld en traden op tijdens de eerste 28 dagen.

Bijwerkingen gemeld met Duodopa

De veiligheid van Duodopa werd vergeleken met de standaard orale formulering van levodopa / carbidopa (100 mg/25 mg) bij in totaal 71 patiënten met geavanceerde ziekte van Parkinson die deelnamen aan een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, actief gecontroleerde studie van 12 weken. Aanvullende veiligheidsinformatie werd verzameld in een open-label, 12-maanden durend onderzoek bij 354 patiënten met geavanceerde ziekte van Parkinson en open-label extensie studies.

Een analyse werd uitgevoerd bij patiënten die Duodopa kregen in alle onderzoeken, ongeacht de onderzoeksopzet (dubbelblind of open-label) om een overzicht van medicijngerelateerde bijwerkingen te verkrijgen. Een additionele analyse werd uitgevoerd bij patiënten die Duodopa of placebogel ontvingen via een percutane endoscopische gastrostomie met jejunale (PEG-J) sonde om een overzicht van de procedure-gerelateerde en systeem-gerelateerde bijwerkingen in alle onderzoeken te verkrijgen, ongeacht de onderzoeksopzet (dubbelblind en open-label).

Medicijn-, procedure- en systeem- gerelateerde bijwerkingen op basis van de frequenties die optraden tijdens de behandeling ongeacht de toegewezen causaliteit én bijwerkingen die geïdentificeerd zijn tijdens post-approval gebruik van Duodopa, zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Bijwerkingen uit klinische studies en post-marketing ervaring

MedDRA Systeem Orgaan Klasse	Zeerv vaak^a (≥ 1/10)	Vaak^a (≥ 1/100, < 1/10)	Soms^b (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden^b (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequentie Niet Bekend Post- marketing
Medicijn-gerelateerde bijwerkingen					
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urinegewinfecties				
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen		Anemie	Leukopenie, Trombocytopenie		
Immuunsysteem aandoeningen					Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselings	Gewichtsafname	Gewichtstoename, Verhoogd			

MedDRA Systeem Orgaan Klasse	Zeer vaak ^a (≥ 1/10)	Vaak ^a (≥ 1/100, < 1/10)	Soms ^b (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden ^b (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequentie Niet Bekend Post- marketing
stoornissen		aminozuurgehalte (methylmalonzuur verhoogd), Verhoogde bloed homocysteïne, Verminderde eetlust, Vitamine B6 deficiëntie, Vitamine B12 deficiëntie			
Psychische stoornissen	Bezorgd heid, Depressie, Slapeloosheid	Abnormale dromen, Agitatie, Verwardheid, Hallucinatie, Impulsief gedrag ^c , Psychotische stoornis, Slaapaanvalle n, Slaapstoornis	Geslaagde zelfmoord, Dementie, Desoriëntatie, Euforische stemming, Angst, Verhoogd libido (zie rubriek 4.4) Nachtmerrie Poging tot zelfmoord	Abnormaal denken	Dopamine- dysregulatie- syndroom ^d
Zenuwstelselaandoeningen	Dyskinesie, Ziekte van Parkinson	Duizeligheid, Dystonie, Hoofdpijn, Hypesthesie On/off fenomeen, Paresthesie, Polyneuropathie Slaperigheid, Syncope, Tremor	Ataxie, Convulsie, Loopstoornis		
Oogaandoeningen			Gesloten kamerhoek glaucoom, Blefarospasme, Diplopie, Optische ischemische neuropathie, Wazig zien		
Hartaandoeningen		Onregelmatige hartslag	Hartkloppingen		
Bloedvataand	Orthostat	Hypertensie,	Flebitis		

MedDRA Systeem Orgaan Klasse	Zeer vaak^a (≥ 1/10)	Vaak^a (≥ 1/100, < 1/10)	Soms^b (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden^b (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequentie Niet Bekend Post- marketing
oeningen	ische hypotensie	Hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu, Orofaryngeale pijn,	Pijn op de borst, Dysfonie	Abnormale ademhaling	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, constipatie	Opgezette buik, Diarree, Droge mond, Dysgeusie, Dyspepsie, Dysfagie, Flatulentie, Braken	Speekselvloed	Bruxisme, Speekselverkleuring, Glossodynie, Hikken	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Contact dermatitis, Hyperhidrose, Perifeer oedeem, Pruritus, Huiduitslag	Alopecia, Erytheem, Urticaria	Zweetverkleuring, Maligne melanoom (zie rubriek 4.4)	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Spierspasmen, Nekpijn			
Nier- en urine- aandoeningen		Urine- incontinentie, Urineretentie	Chromaturie	Priapisme	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, Pijn, Asthenie	Malaise		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	vallen				
Systeem- en Procedure-gerelateerde Bijwerkingen					
Infecties en parasitaire aandoeningen	Postoperatieve wondinfectie	Incisieplaats cellulitis, Postprocedurale infectie	Postoperatieve abces		Sepsis
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn	Buikklachten, Pijn in de bovenbuik,	Bezoar (zie rubriek 4.4), Ischemische		Maagperforatie, Gastro-

MedDRA Systeem Orgaan Klasse	Zeer vaak ^a (≥ 1/10)	Vaak ^a (≥ 1/100, < 1/10)	Soms ^b (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden ^b (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequentie Niet Bekend Post- marketing
		Peritonitis, Pneumo- peritoneum	colitis, Gastro-intestinale ischemie, Gastro-intestinale obstructie, Darminvaginatie, Pancreatitis, Dunnedarm- bloeding, Dunnedarm- zweer, Dikke darmperforatie		intestinale perforatie, Dunnedarm -ischemie, Dunnedarm -perforatie
Ademhalingsst elsel-, borstkas- en mediastinuma andoeningen		Pneumonie / Aspiratiepneu monie			
Huid- en onderhuidaan doeningen	Overmati g granulati eweefsel				
Algemene andoeningen en toedieningspla atsstoornissen	Complica ties van systeem inbrengen ^e	Systeem dislocatie, Systeem occlusie			
Letsels, intoxicaties en verrichtingsco mplicaties	Incisiepla ats erytheem , Postproc edurele ettering, Procedur ele pijn, Reactie op de procedur eplaats	Gastro- intestinale stoma complicatie, Pijn op de incisieplaats, Postoperatieve ileus, Postprocedur ele complicatie, Postprocedur ele ongemak, Postprocedur ele bloeding			

^a Bijwerkingen geobserveerd in klinische studies. Toegewezen frequenties weerspiegelen bijwerkingenfrequenties en zijn ongeacht de causaliteit toegewezen door de onderzoeker.

^b Bijwerkingen waargenomen met Duodopa waarvoor schattingen van frequenties niet beschikbaar waren. Toegewezen frequenties zijn gebaseerd op historische gegevens voor orale levodopa / carbidopa.

^c Stoornissen in de impulscontrole: Pathologisch gokken, verhoogd libido en hyperseksualiteit, dwangmatig uitgaven en aankopen doen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen voorkomen bij patiënten behandeld met dopamine-agonisten en/of andere

dopaminerge behandelingen die levodopa bevatten, waaronder Duodopa (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

^d. Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavende aandoening waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met carbidopa/levodopa. Deze patiënten laten een compulsief patroon van misbruik van dopaminerge geneesmiddelen zien, in een hogere dosis dan die nodig is voor controle van motorische symptomen en dat in sommige gevallen kan leiden tot een ernstige vorm van dyskinesie (zie ook rubriek 4.4).

^e Complicatie bij het inbrengen van het systeem was een vaak gemelde bijwerking voor zowel de naso-jejunale sonde en de PEG-J. Deze bijwerking werd gelijktijdig gemeld met 1 of meer van de volgende bijwerkingen voor de naso-jejunale sonde: orofaryngeale pijn, opgezet buik, buikpijn, buikklachten, pijn, irritatie van de keel, maagdarmlletsel, slokdarmbloeding, angst, dysfagie en braken. Deze bijwerking werd gelijktijdig gemeld met 1 of meer van de volgende bijwerkingen voor de PEG-J: buikpijn, buikklachten, opgezet buik, winderigheid, of pneumoperitoneum. Andere niet-ernstige bijwerkingen die gelijktijdig werden gemeld met complicaties bij het inbrengen van het systeem waren, buikklachten, pijn in de bovenbuik, darmzweren, darmzweer bloeding, erosieve duodenitis, erosieve gastritis, gastro-intestinale bloedingen, peritonitis, pneumoperitoneum, dunne darm zweer.

Dislocatie van de intestinale sonde naar de maag of een verstopping van het systeem leidt tot terugkeer van de motorische fluctuaties.

De volgende additionele bijwerkingen (in MedDRA voorkeurstermen vermeld) zijn waargenomen met orale levodopa/carbidopa en kunnen optreden met Duodopa:

Tabel 2. Bijwerking waargenomen met orale levodopa/carbidopa

MedDRA Systeem Orgaan Klasse	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Hemolytische anemie	Agranulocytose
Zenuwstelselaandoeningen	Trismus Maligne neurolepticasyndroom (zie rubriek 4.4)	
Oogaandoeningen	Het syndroom van Horner Mydriasis Oculogyrische crisis	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Angio-oedeem Henoch-Schönleinpurpura	

Laboratoriumwaarden: De volgende laboratoriumabnormaliteiten werden vastgesteld met levodopa/carbidopabehandeling en moeten dientengevolge erkend worden tijdens de behandeling van patiënten met Duodopa: verhoogd gehalte ureum-stikstof, alkalische fosfatase, S-ASAT, S-ALAT, LDH, bilirubine, bloedsuiker, creatinine, urinezuur en positieve Coomb's test, en verminderde hemoglobine- en haematocrietwaarden. Leukocyten, bacteriën en bloed in de urine werden gemeld. Levodopa/carbidopa, en dus Duodopa, kan een vals-positieve reactie veroorzaken wanneer gebruik wordt gemaakt van een teststrip om op ketonurie te testen; deze reactie wordt niet gewijzigd door het koken van het urinemonster. Het gebruik van glucose-oxidasemethoden kan vals-negatieve resultaten voor glucosurie geven.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De belangrijkste klinische symptomen van een overdosering met de combinatie levodopa/carbidopa zijn dystonie en dyskinesie. Een blefarospasme kan een vroegtijdig teken zijn van overdosering.

De behandeling van een acute overdosering met Duodopa is in het algemeen dezelfde als die van een acute overdosering met levodopa. Pyridoxine heeft echter geen antagonistisch effect op de werking van Duodopa. Elektrocardiografische monitoring dient gebruikt te worden en de patiënt moet zorgvuldig geobserveerd worden om de ontwikkeling van hartaritmieën op te sporen; indien nodig kan een geschikte antiaritmiebehandeling worden toegediend. De mogelijkheid dat de patiënt naast Duodopa nog andere geneesmiddelen heeft ingenomen, moet in overweging worden genomen. Tot op heden werd geen enkele ervaring met dialyse gemeld, vandaar dat de waarde ervan in de behandeling van overdosering niet bekend is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiparkinsonmiddel, levodopa en decarboxylaseremmer, ATC-code: N04BA02.

Werkingsmechanisme

Duodopa is een combinatie van levodopa en carbidopa (ratio 4:1) in een gel voor continue intestinale infusie bij gevorderde ziekte van Parkinson met ernstige motorische fluctuaties en hyper-/dyskinesie. Levodopa is een metabole precursor van dopamine dat de symptomen van de ziekte van Parkinson verlicht na de decarboxylatie tot dopamine in de hersenen. Carbidopa, dat bloed-hersenenbarrière niet overschrijdt, belemmert de extracerebrale decarboxylatie van levodopa, hetgeen betekent dat een grotere hoeveelheid levodopa beschikbaar wordt voor het transport naar de hersenen en de omzetting in dopamine. Zonder de gelijktijdige toediening van carbidopa zouden veel grotere hoeveelheden levodopa vereist zijn om het gewenste effect te bereiken. Intestinale infusie van geïndividualiseerde doses van Duodopa houdt de plasmaconcentraties van levodopa op een stabiel niveau binnen het individueel therapeutisch venster.

Farmacodynamische effecten

Intestinale behandeling met Duodopa vermindert de motorische fluctuaties en vermindert de "OFF"-tijd van patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson die gedurende vele jaren tablettenbehandeling met levodopa/decarboxylase-remmer toegediend kregen. De motorische fluctuaties en hyper-/dyskinesieën verminderen door minder variabele plasmaconcentraties dan oraal carbidopa/levodopa wat behandeling binnen een smal therapeutisch venster mogelijk maakt. Therapeutisch effect op motorische fluctuaties en hyper-/dyskinesieën wordt vaak bereikt tijdens de eerste dag van de behandeling.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Duodopa werd bevestigd in twee identiek opgezette Fase 3, 12-weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, actief-gecontroleerde, parallel groep, multicenter onderzoeken om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren van Duodopa in vergelijking met 100/25 mg levodopa/carbidopa tabletten. De onderzoeken werden uitgevoerd bij levodopa-responsieve patiënten met vergevorderde ziekte van Parkinson die ondanks een geoptimaliseerde behandeling met orale levodopa/carbidopa en andere beschikbare anti-Parkinson medicijnen aanhoudende motorische fluctuaties hadden en omvatte in totaal 71 patiënten. De resultaten van de twee studies werden gecombineerd en een enkele analyse werd uitgevoerd.

Het primaire werkzaamheidseindpunt, verandering in genormaliseerde "OFF" tijd (baseline tot eindpunt) op basis van de Parkinson's Disease Diary® gegevens gebruikmakend van de Last Observation Carried Forward-methode toonde een statistisch significant gemiddeld least square (LS) verschil in het voordeel van de Duodopa behandelingsgroep (tabel 3).

De primaire eindpuntresultaten werden ondersteund door een Mixed Model Repeated Measures (MMRM) analyse die de verandering onderzocht van baseline tot elke post-baseline studiebezoek. Deze analyse van "OFF" tijd vertoonde een statistisch significante grotere verbetering van de Duodopa-groep ten opzichte van de LC-orale groep in week 4, en deze verbetering werd aangetoond statistisch significant te zijn in week 8, 10, en 12.

Deze verandering in de "OFF" tijd was geassocieerd met een statistisch significant LS gemiddeld verschil van de uitgangswaarde van de gemiddelde dagelijkse genormaliseerde "ON" tijd zonder beperkende dyskinesie tussen de Duodopa behandelingsgroep en de actieve controle groep op basis van Parkinson's Disease Diary® gegevens. De uitgangswaarden werden drie dagen voorafgaand aan randomisatie en na 28 dagen van orale standaardisatietherapie verzameld.

Tabel 3 Verandering van baseline tot eindpunt in "OFF" tijd en in "ON" tijd zonder beperkende dyskinesie

Behandelingsgroep	N	Gemiddelde baseline (SD) (uren)	Eindpunt (SD) (uren)	Gemiddelde LS (SE) verandering (uren)	Gemiddelde LS (SE) verschil (uren)	P-waarde
Primaire Meting						
"OFF" tijd						
Actieve Controle ^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
Secundaire Meting						
"ON" tijd zonder beperkende dyskinesie						
Actieve Controle	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 = standaard deviatie; SE = standaard error

^a Actieve controle, orale levodopa/carbidopa 100/25 mg tabletten

Analyses van andere secundaire eindpunten, in volgorde van de hiërarchische testprocedure, toonden statistisch significante resultaten voor Duodopa in vergelijking met orale levodopa /-carbidopa voor de Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) Summary Index (een aan de ziekte van Parkinson gerelateerde levenskwaliteitsindex), Clinical Global Impression (CGI-I) score, en de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part II

score (Activiteiten van het Dagelijks Leven). De PDQ-39 Summary Index liet een daling van de uitgangswaarde van 10,9 punten zien in week 12. Andere secundaire eindpunten, UPDRS Part III score, EQ-5D Summary Index, en ZBI total score, voldeden niet aan statistische significantie op basis van de hiërarchische testprocedure.

Een fase 3, open-label, single-arm, multicenter onderzoek werd uitgevoerd om de lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van Duodopa te beoordelen bij gebruik langer dan 12 maanden bij 354 patiënten. De doelgroep was levodopa-responsieve patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson en motorische fluctuaties ondanks geoptimaliseerde behandeling met beschikbare ziekte van Parkinson medicatie. De gemiddelde dagelijkse genormaliseerd "Off" tijd veranderde met -4,44 uur van baseline tot eindpunt (6,77 uur bij baseline en 2,32 uur bij eindpunt) met een overeenkomstige stijging van 4,8 uur in On-tijd zonder dyskinesie.

Een fase 3, open-label, gerandomiseerd, multicenter onderzoek werd uitgevoerd om de werkzaamheid te beoordelen van Duodopa bij dyskinesie in vergelijking met geoptimaliseerde medische behandeling (OMT) gedurende 12 weken bij 61 patiënten. De doelgroep was levodopa-responsieve patiënten met gevorderde PD en motorische fluctuaties die onvoldoende onder controle werden gehouden met OMT en met een totale Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) score van ≥ 30 bij baseline. De verandering van baseline naar week 12 in de totale UDysRS score (primair werkzaamheidseindpunt) toonde een statistisch significant verschil in gemiddelde LS (-15,05; $P < 0,0001$) in het voordeel van de Duodopa behandelingsgroep ten opzichte van de OMT groep. Analyse van de secundaire werkzaamheidseindpunten met een testprocedure met vaste volgorde toonde statistisch significante resultaten in het voordeel van Duodopa in vergelijking met OMT voor de "On" tijd zonder beperkende dyskinesie, gemeten aan de hand van het PD dagboek, voor de Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ-8) Summary Index, Clinical Global Impression Change (CGI-C) score, UPDRS Part II score, en voor de "Off" tijd gemeten aan de hand van het PD dagboek. De UPDRS Part III score was niet statistisch significant.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Duodopa bij patiënten onder de 18 jaar is niet vastgesteld en het gebruik ervan in patiënten onder de 18 jaar wordt afgeraden.

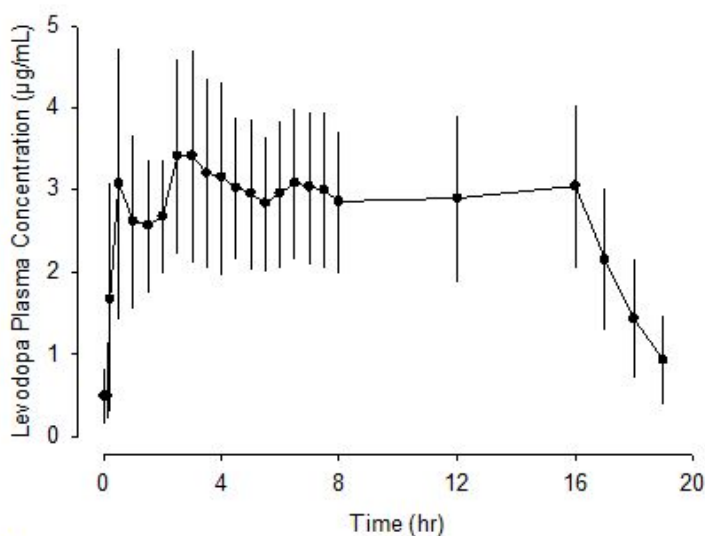
5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Duodopa wordt toegediend via een sonde, rechtstreeks in het duodenum of jejunum ingebracht. Levodopa wordt snel en doeltreffend geabsorbeerd door de darm dankzij een hoog-capaciteit transportsysteem voor aminozuren. De absolute biologische beschikbaarheid van levodopa van orale levodopa/carbidopa tabletten met directe afgifte is naar verluidt 84-99%. Een farmacokinetische populatie cross-studieanalyse suggereerde dat Duodopa een vergelijkbare biologische beschikbaarheid van levodopa heeft als orale levodopa/carbidopa (100/25 mg) tabletten.

In een fase 1 studie bereikte intrajeunale toediening van Duodopa snel therapeutische plasmaspiegels van levodopa en onderhield consistente levodopa niveaus gedurende de loop van de infusie. Na beëindiging van de infusie, namen levodopa niveaus snel af (figuur 1). De intra-individuele variabiliteit in levodopa plasmaconcentraties was laag vanaf uur 2 tot uur 16 na het opstarten van de infusie (13%).

Figuur 1. Plasma concentraties (gemiddelde \pm standaarddeviatie) versus tijdprofiel van Levodopa met Duodopa 16 uur infusie



In een Duodopa dubbelblinde, actief gecontroleerde, fase 3 studie, was de intra-individuele variabiliteit in levodopa plasmaconcentraties lager voor patiënten behandeld met Duodopa (21%) dan bij patiënten behandeld met orale gecapsuleerde levodopa/carbidopa 100/25 mg tabletten (67%).

Distributie

Levodopa wordt samen met carbidopa toegediend; dit is een decarboxylase-inhibitor, wat de biologische beschikbaarheid verhoogt en de klaring voor levodopa verlaagt. Klaring en distributievolume voor levodopa is 0,3 l/uur/kg en 0,9-1,6 l/kg respectievelijk, wanneer samen gegeven met een decarboxylase-remmer. De verdelingsratio voor levodopa tussen erythrocyten en plasma is ongeveer 1. De proteïnebinding van levodopa in plasma is te verwaarlozen (ongeveer 10%-30%). Levodopa wordt de hersenen in gebracht door het transportmechanisme voor grote neutrale aminozuren.

Carbidopa is voor ongeveer 36% gebonden aan plasma-eiwitten. Carbidopa passeert de bloed-hersenbarrière niet.

Biotransformatie en eliminatie

Wanneer gelijktijdig toegediend met carbidopa bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd voor levodopa ongeveer 1,5 uur. Levodopa wordt volledig geëlimineerd door metabolisme. De gevormde metabolieten worden hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden. Vier metabolische paden zijn bekend, maar levodopa wordt voornamelijk geëlimineerd via metabolisme door aromatische aminozuur decarboxylase (AAAD) en catechol-O-methyl-transferase (COMT) enzymen. Andere metaboliseroutes zijn transaminatie en oxidatie. De decarboxylatie van levodopa tot dopamine door AAAD is de belangrijkste enzymatische route wanneer er geen enzymremmer gelijktijdig wordt toegediend. Als levodopa toegediend wordt samen met carbidopa, dan wordt het decarboxylase-enzym geïnhibeerd zodat metabolisme via catechol-O-methyltransferase (COMT) het overheersende metabolische pad wordt. O-methylering van levodopa door COMT vormt 3-O-methyldopa.

Carbidopa wordt gemetaboliseerd in twee belangrijke metabolieten (α -methyl-3-methoxy-4-hydroxyfenylpropionzuur en α -methyl-3,4-dihydroxyfenylpropionzuur). Deze 2 metabolieten worden voornamelijk onveranderd via de urine of als glucuronideconjugaten

uitgescheiden. Onveranderde carbidopa bedraagt voor 30% van de totale uitscheiding in de urine. De eliminatie-halfwaardetijd van carbidopa is ongeveer 2 uur.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De verminderde fluctuaties in de plasmaconcentratie van levodopa verminderen fluctuaties in de behandelingsrespons. De benodigde levodopa-dosis varieert aanzienlijk bij een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson en het is belangrijk dat deze dosis individueel aangepast wordt, gebaseerd op de klinische respons. Ontwikkeling van tolerantie werd bij het gebruik van Duodopa niet waargenomen na verloop van tijd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens gebaseerd op conventionele veiligheidstudies, farmacologie, toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteitsstudies en carcinogeniteitsonderzoek vertonen geen bijzondere gevaren voor de mens. In reproductieve toxiciteitstudies veroorzaakten zowel levodopa als de combinatie carbidopa/levodopa viscerale en skeletmisvormingen bij konijnen.

Hydrazine is een afbraakproduct van carbidopa. In dieronderzoek bleek hydrazine aanzienlijke systemische toxiciteit te vertonen, in het bijzonder bij blootstelling door inhalatie. Deze onderzoeken meldden dat hydrazine hepatotoxisch is, toxiciteiten op het CZS vertoont (hoewel dit niet werd beschreven na een orale behandeling) en zowel genotoxisch als carcinogeen is (zie ook rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Carmellosenatrium
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 15 weken.

Eenmaal geopend: onmiddellijk gebruiken. Het product moet worden gebruikt binnen maximaal 24 uur zodra het uit de koelkast is. Gooi elk ongebruikt deel weg.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C-8°C).

De cassette in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

In totaal 100 ml in een pvc zak in een harde, plastic cassette ter bescherming, doos met 7 cassettes.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Cassettes zijn uitsluitend voor éénmalig gebruik bestemd.

Een geopende cassette niet opnieuw gebruiken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Lege/gebruikte cassettes dienen voor vernietiging terug naar de apotheker gebracht te worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie S.A.
Avenue Einstein 14
1300 Wavre
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE276814

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 november 2005

Datum van laatste verlenging: 21 januari 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST / DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

08/2024

V48