

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Duodopa 240 mg/ml + 12 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 240 mg de foslevodopa y 12 mg de foscarbidopa.
10 ml contienen 2.400 mg de foslevodopa y 120 mg de foscarbidopa.

Foslevodopa y foscarbidopa son profármacos que equivalen a aproximadamente 170 mg de levodopa y 9 mg de carbidopa por 1 ml.

Excipiente con efecto conocido

Duodopa solución para perfusión contiene aproximadamente 1,84 mmol (42,4 mg) de sodio por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Duodopa solución para perfusión es una solución transparente a ligeramente opalescente en un vial de vidrio. La solución deberá estar libre de partículas. La solución de Duodopa solución para perfusión puede variar de incolora a amarilla o marrón y puede tener tonalidad morada o roja. Las variaciones de color están previstas y no afectan a la calidad del producto. La solución puede oscurecerse después de perforar el tapón del vial o mientras está en la jeringa.

El pH es de aproximadamente 7,4. La osmolalidad es de aproximadamente 2.200 a 2.500 mOsmol/kg, aunque puede variar hasta 2.700 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estado avanzado, en pacientes que responden a levodopa, con fluctuaciones motoras graves e hipercinesia o discinesia cuando las combinaciones de medicamentos disponibles para el Parkinson no han proporcionado resultados satisfactorios.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Duodopa solución para perfusión se administra como perfusión subcutánea continua durante las 24 horas del día.

La velocidad de perfusión inicial recomendada de Duodopa solución para perfusión se determina convirtiendo la ingesta diaria de levodopa en equivalentes de levodopa (EL) y, a continuación, aumentándola para tener en cuenta la administración durante 24 horas (ver Inicio del tratamiento). La dosis puede ajustarse para alcanzar una respuesta clínica que maximice el tiempo ON funcional y minimice el número y la duración de los episodios OFF y los episodios ON con discinesia discapacitante. La dosis diaria máxima recomendada de foslevodopa es de 6.000 mg (o 25 ml de Duodopa solución para perfusión al día que equivalen a aproximadamente 4.260 mg de levodopa al día).

Duodopa solución para perfusión sustituye a los medicamentos con levodopa y a los inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMT). Si es preciso, se pueden tomar a la vez otras clases de medicamentos para la enfermedad de Parkinson.

Inicio del tratamiento

Los pacientes seleccionados para el tratamiento con Duodopa solución para perfusión deberán ser capaces de entender y utilizar el sistema de administración por sí solos o con la ayuda de un cuidador.

Se formará a los pacientes sobre el uso adecuado de Duodopa solución para perfusión y del sistema de administración (ver Forma de administración) antes de iniciar el tratamiento con el fármaco y, si es necesario, a partir de entonces.

Son necesarios tres pasos para iniciar el tratamiento con Duodopa solución para perfusión.

- Paso 1: calcular los EL en función de los medicamentos que contienen levodopa utilizados durante el tiempo de vigilia del paciente.
- Paso 2: determinar la velocidad de perfusión por hora de Duodopa solución para perfusión.
- Paso 3: determinar el volumen de la dosis de carga.

Paso 1: calcular los EL en función de los medicamentos que contienen levodopa utilizados durante el tiempo de vigilia del paciente.

La cantidad de levodopa procedente de las formulaciones con levodopa utilizadas durante el tiempo de vigilia a lo largo del día (normalmente 16 horas/día) se debe convertir a EL utilizando el factor de multiplicación de la dosis adecuado que aparece en la tabla 1 y, a continuación, se sumará. Para este cálculo, se considerarán exclusivamente la levodopa y los inhibidores de la COMT. No se incluirá en este cálculo la levodopa de rescate o cualquier otra terapia o medicamento antiparkinsoniano, incluyendo los medicamentos tomados fuera del tiempo de vigilia (p. ej., administraciones durante la noche). Si se ha tomado cualquier inhibidor de la COMT durante las 24 horas previas, independientemente de la dosis del inhibidor de la COMT, se aplicará un factor de corrección a la suma de EL como se recoge en la tabla 1.

Tabla 1. Cálculo de los Equivalentes de Levodopa (EL)

Formulación de levodopa	Factor de multiplicación de la dosis
Liberación inmediata, incluida suspensión enteral	1
Liberación mantenida, controlada o prolongada ^a	0,75
Si se utiliza cualquier inhibidor de COMT, multiplicar la suma de los EL calculados anteriormente por 1,33^a	
^a La levodopa contenida en las formulaciones combinadas de LD/CD/inhibidores de la COMT se consideran como liberación inmediata y se añadirán a los EL procedentes de las demás fuentes de levodopa antes de multiplicar la suma por el factor de corrección para inhibidores de la COMT (es decir, no aplicar el factor de corrección a los EL individuales). CD = carbidopa; LD = levodopa; COMT = catecol-O-metil transferasa; EL = equivalentes de	

levodopa.

Paso 2: determinar la velocidad de perfusión por hora de Duodopa solución para perfusión.

Consulte en la tabla 2 las velocidades de perfusión inicial para Duodopa solución para perfusión recomendadas basadas en los EL calculados en el paso 1.

La velocidad de perfusión por hora para Duodopa solución para perfusión que aparece en la tabla 2 está basada en una ingesta de EL del paciente durante un tiempo de vigilia típico de 16 horas (EL₁₆).

Si los EL determinados en el paso 1 se basaron en un tiempo de vigilia más largo o más corto de 16 horas, los EL se ajustarán a un periodo de 16 horas. Para ajustarlos a un periodo de 16 horas, tome los EL calculados en el paso 1, divídalos por el número de horas que normalmente pasa el paciente despierto y multiplíquelos por 16. A continuación, consulte en la tabla 2 las velocidades de perfusión inicial recomendadas para Duodopa solución para perfusión. Una alternativa consiste en calcular la velocidad de perfusión inicial por hora según la fórmula que figura tras la tabla 2, donde X es el número de horas de vigilia/día del paciente.

La velocidad de perfusión por hora determinada en este paso se introducirá como la velocidad de perfusión basal cuando se programe la bomba (consultar las instrucciones de uso de la bomba para obtener más información).

Tabla 2. Velocidad de perfusión inicial por hora recomendada para Duodopa solución para perfusión

EL₁₆ (EL de todos los medicamentos orales que contienen LD tomados durante un tiempo de vigilia de 16 horas [mg])	Velocidad de perfusión inicial por hora (ml/h)^a recomendada para Duodopa solución para perfusión administrada durante 24 horas
< 400	0,15
400-499	0,15-0,17
500-599	0,17-0,20
600-699	0,20-0,24
700-799	0,24-0,27
800-899	0,27-0,30
900-999	0,30-0,34
1.000-1.099	0,34-0,37
1.100-1.199	0,37-0,40
1.200-1.299	0,40-0,44
1.300-1.399	0,44-0,47
1.400-1.499	0,47-0,51
1.500-1.599	0,51-0,54
1.600-1.699	0,54-0,57
1.700-1.799	0,57-0,61
1.800-1.899	0,61-0,64
1.900-1.999	0,64-0,68
2.000-2.099	0,68-0,71
2.100-2.199	0,71-0,74
2.200-2.299	0,74-0,78
2.300-2.399	0,78-0,81
2.400-2.499	0,81-0,84
2.500-2.599	0,84-0,88
2.600-2.699	0,88-0,91
2.700-2.799	0,91-0,94
2.800-2.899	0,94-0,98

EL₁₆ (EL de todos los medicamentos orales que contienen LD tomados durante un tiempo de vigilia de 16 horas [mg])	Velocidad de perfusión inicial por hora (ml/h)^a recomendada para Duodopa solución para perfusión administrada durante 24 horas
2.900-2.999	0,98-1,01
3.000-3.099	1,01-1,04
> 3.100	1,04

^a La velocidad de perfusión por hora puede calcularse utilizando la fórmula siguiente, donde X es el número de horas de vigilia del paciente utilizado para determinar los EL (p. ej., X = 16, en la tabla anterior).

Velocidad de perfusión por hora (ml/h) = [(EL · 0,92 · 1,41)/240]/X

Supuestos utilizados para obtener la “Velocidad de perfusión inicial por hora recomendada para Duodopa solución para perfusión”:

- Los EL diarios totales durante 16 horas se aumentan un 50% para tener en cuenta la administración durante 24 horas.
- La foslevodopa por vía subcutánea tiene una biodisponibilidad un 8% mayor que la levodopa absorbida por vía enteral.
- La relación de peso molecular entre foslevodopa y levodopa es de 1,41:1.
- Un mililitro de Duodopa solución para perfusión contiene 240 mg de foslevodopa y 12 mg de foscarbidopa.
- La mayoría de los pacientes con EP se trata con medicamentos antiparkinsonianos por vía oral durante su tiempo de vigilia (normalmente un periodo de tratamiento de 16 h/día); una vez calculada la cantidad de foslevodopa necesaria durante el periodo de 16 horas, esta se divide entre 240 mg para determinar el número de mililitros necesario durante el periodo de 16 horas y, a continuación, se divide de nuevo por 16 horas para establecer la velocidad de perfusión por hora.

EL = equivalentes de levodopa, LD = levodopa.

Paso 3: determinar el volumen recomendado de la dosis de carga para Duodopa solución para perfusión.

Puede administrarse una dosis de carga inmediatamente antes de empezar la perfusión por hora para conseguir rápidamente el control sintomático al iniciar el tratamiento con Duodopa solución para perfusión en estado OFF (o si la bomba ha estado apagada durante más de 3 horas). Las dosis de carga pueden administrarse mediante la bomba de perfusión o utilizando comprimidos de carbidopa-levodopa de liberación inmediata.

En la tabla 3 se proporciona el volumen de dosis de carga recomendado (ml) de Duodopa solución para perfusión que se deberá programar en la bomba (consultar las instrucciones de uso de la bomba para obtener más información) y la cantidad correspondiente de levodopa de liberación inmediata (mg), independientemente del inhibidor periférico de la DOPA descarboxilasa (p. ej., carbidopa, benserazida) administrado conjuntamente.

Tabla 3. Determinación del volumen de Duodopa solución para perfusión recomendado para la dosis de carga

Volumen de dosis de carga recomendado (ml) que debe programarse en la bomba	Cantidad correspondiente aproximada de levodopa (mg)
0,6	100
0,9-1,2	150-200
1,5-1,8	250-300
2,0	350
0,1 ml de Duodopa solución para perfusión contienen 24 mg de foslevodopa (equivalente a	

aproximadamente 17 mg de levodopa). La bomba es capaz de administrar una dosis de carga dentro de un rango que va de 0,1 ml a un máximo de 3,0 ml, en incrementos de 0,1 ml.

Optimización y mantenimiento

El profesional sanitario puede ajustar la velocidad de perfusión inicial por hora para conseguir la respuesta clínica óptima en el paciente. La velocidad de perfusión por hora se proporcionará de manera continua durante el periodo de perfusión diario de 24 horas. Si lo desea, el profesional sanitario puede programar dos velocidades de perfusión por hora alternativas (baja/alta). Todas las velocidades de perfusión pueden ajustarse en incrementos de 0,01 ml/h (que equivale a aproximadamente 1,7 mg de levodopa/hora) y no deberá exceder de 1,04 ml/h (o aproximadamente 4.260 mg de levodopa al día [6.000 mg de foslevodopa al día]). La bomba incorpora un acceso seguro a la configuración de la dosis para evitar que los pacientes realicen cambios en las velocidades preprogramadas o en la función de dosis extra.

Duodopa solución para perfusión puede administrarse sola o, si es necesario, con otros medicamentos concomitantes para la enfermedad de Parkinson, basándose en el criterio del profesional sanitario. Durante la perfusión de Duodopa solución para perfusión, puede considerarse una reducción de otros medicamentos concomitantes para la enfermedad de Parkinson, seguido de un ajuste de la dosis de Duodopa solución para perfusión. No se ha estudiado el uso concomitante de Duodopa solución para perfusión con otros medicamentos que contienen levodopa o que regulan significativamente los niveles de dopamina sináptica (como inhibidores de COMT).

Velocidad de perfusión alternativa

La bomba también permite la opción de programar dos velocidades de perfusión alternativas para el uso de los pacientes (baja/alta). Las velocidades de perfusión alternativas deberán ser facilitadas y preprogramadas por el profesional sanitario y pueden ser seleccionadas por los pacientes para considerar los cambios en la demanda funcional, por ejemplo, reduciendo la dosis por la noche o aumentando la dosis para una actividad intensa prolongada (consultar las instrucciones de uso de la bomba para obtener más información).

Dosis extra

Si su profesional sanitario lo permite, los pacientes podrán autoadministrarse una dosis extra para tratar los síntomas OFF agudos experimentados durante la perfusión continua. El volumen de dosis extra puede seleccionarse entre 5 opciones (ver tabla 4). La función de dosis extra se limita a no más de una dosis extra por hora. Si el paciente utiliza 5 o más dosis extras durante el periodo de 24 horas/día, deberá considerarse una revisión de la velocidad de perfusión basal. El profesional sanitario tiene la posibilidad de activar esta función, así como de determinar el tiempo mínimo requerido entre dosis extras, y el paciente no puede modificarlo (consultar las instrucciones de uso de la bomba para obtener más información sobre la programación de la función de dosis extra).

Tabla 4. Opción de dosis extra de Duodopa solución para perfusión

Volumen de Duodopa solución para perfusión (ml)	Equivalentes de levodopa (mg)
0,10	17
0,15	25,5
0,20	34
0,25	42,5
0,30	51

Forma de administración

Duodopa solución para perfusión se administra por vía subcutánea, preferiblemente en el abdomen, evitando un área de 5 cm de radio alrededor del ombligo. Utilizar una técnica aséptica durante la

preparación y administración de este medicamento. El equipo de perfusión (cánula) puede permanecer colocado hasta 3 días mientras se esté perfundiendo la medicación de manera continua. Alternar el lugar de perfusión y utilizar un nuevo equipo de perfusión al menos cada 3 días. Se recomienda que los nuevos lugares de perfusión estén al menos a 2,5 cm de los lugares utilizados en los 12 días anteriores. No se debe perfundir Duodopa solución para perfusión en zonas que presenten sensibilidad a la palpación, hematomas, estén enrojecidas o duras al tacto. Para la administración de Duodopa solución para perfusión solo debe utilizarse la bomba de Vyafuser (consultar las instrucciones de uso de la bomba para obtener más información) utilizando componentes de perfusión de un solo uso estériles (jeringa, equipo de perfusión y adaptador de viales) adecuados para su uso. Se formará a los pacientes sobre el uso adecuado de Duodopa solución para perfusión y del sistema de administración (bomba, vial de solución, adaptador de viales, jeringa, equipo de perfusión, accesorio de transporte, batería recargable y cargador) antes de iniciar el tratamiento con Duodopa solución para perfusión y, si es necesario, a partir de entonces.

En un ensayo cruzado de farmacocinética, la administración de Duodopa solución para perfusión en el brazo y el muslo dio lugar a una exposición prácticamente equivalente a la administración en el abdomen (ver sección 5.2 Absorción). No se ha evaluado la seguridad y la eficacia a largo plazo de la administración en el brazo y el muslo.

El medicamento debe conservarse y manipularse como se describe en la sección 6.4 Precauciones especiales de conservación. Los viales del medicamento son para un solo uso. Una vez que el contenido del vial se haya transferido a la jeringa, este deberá ser administrado durante un plazo de 24 horas. Los viales del medicamento y las jeringas utilizados se desecharán de acuerdo con la normativa local. Las jeringas deberán desecharse, incluso si siguen quedando restos de medicamento, según las indicaciones del profesional sanitario (ver sección 6.6. Precauciones especiales de eliminación).

Interrupción del tratamiento

En general, debería evitarse una interrupción súbita del tratamiento o una reducción rápida de la dosis de Duodopa solución para perfusión, sin administración de tratamiento dopaminérgico alternativo (ver sección 4.4).

La administración de Duodopa solución para perfusión puede interrumpirse sin medidas adicionales durante periodos breves de tiempo, por ejemplo, cuando el paciente se está duchando. Para interrupciones superiores a 1 hora, se utilizará un nuevo equipo de perfusión (tubos y cánula) y se cambiará a un lugar de perfusión diferente. Si la perfusión se ha interrumpido durante más de 3 horas, el paciente también podrá autoadministrarse una dosis de carga, si lo permite su profesional sanitario, para reestablecer rápidamente el control de los síntomas.

Si el tratamiento con Duodopa solución para perfusión se interrumpe durante más tiempo (> 24 horas) o de manera permanente, el profesional sanitario determinará el tratamiento dopaminérgico alternativo adecuado (p. ej., levodopa/carbidopa oral). El tratamiento con Duodopa solución para perfusión puede reanudarse en cualquier momento siguiendo las indicaciones para el inicio del tratamiento con Duodopa solución para perfusión (ver sección 4.2, Inicio del tratamiento).

Poblaciones especiales

La farmacocinética de Duodopa solución para perfusión no ha sido evaluada en ninguna población especial. La administración de Duodopa solución para perfusión está prevista para su uso en pacientes con enfermedad de Parkinson que ya están en tratamiento con una dosis estable de levodopa oral. Las diferencias en la exposición no se consideran clínicamente significativas, ya que Duodopa solución para perfusión se optimiza una vez que los pacientes inician el tratamiento. Por tanto, no se prevé que los efectos covariables afecten a la eficacia o seguridad clínica. Ver la sección 5.2 para obtener más información sobre la farmacocinética de levodopa y carbidopa en poblaciones especiales.

4.3. Contraindicaciones

Duodopa solución para perfusión está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- glaucoma de ángulo estrecho
- insuficiencia cardíaca grave
- accidente cerebrovascular agudo
- arritmia cardíaca grave
- el uso de inhibidores no selectivos de la MAO y los inhibidores selectivos tipo A de la MAO está contraindicado con Duodopa solución para perfusión. Estos inhibidores deberán retirarse al menos dos semanas antes del inicio del tratamiento con Duodopa solución para perfusión. Duodopa solución para perfusión podrá administrarse simultáneamente a la dosis recomendada del fabricante de cualquier inhibidor de la MAO con selectividad por la MAO tipo B (como, por ejemplo, la selegilina HCl) (ver sección 4.5).
- aquellas situaciones en las que los medicamentos con actividad adrenérgica están contraindicados, por ejemplo, feocromocitoma, hipertiroidismo y síndrome de Cushing.

Dado que levodopa puede activar un melanoma maligno, Duodopa solución para perfusión no deberá emplearse en pacientes con lesiones cutáneas sospechosas no diagnosticadas ni con historial de melanoma.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias y precauciones especiales para Duodopa solución para perfusión

Varias advertencias y precauciones que figuran a continuación son generales para levodopa y, por tanto, también para Duodopa solución para perfusión.

- No se recomienda Duodopa solución para perfusión para el tratamiento de las reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos.
- El tratamiento con Duodopa solución para perfusión debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares graves, asma bronquial, enfermedades renales, hepáticas o endocrinas o antecedentes de enfermedad ulcerosa o de convulsiones.
- En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que tienen arritmias nodales o ventriculares residuales, debe monitorizarse la función cardíaca con especial cuidado durante el periodo de ajuste inicial de la dosis.
- Todos los pacientes tratados con Duodopa solución para perfusión deben observarse en busca de cambios mentales, depresión con tendencias suicidas y otros cambios mentales graves. Los pacientes con psicosis previa o actual deben tratarse con precaución. Puede observarse una mayor frecuencia de alucinaciones en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos y/u otros tratamientos dopaminérgicos que contengan levodopa incluyendo Duodopa solución para perfusión. Se recomienda la revisión del tratamiento si se producen tales síntomas.
- La administración concomitante de antipsicóticos con propiedades bloqueantes del receptor de la dopamina, especialmente los antagonistas del receptor D2 deberá realizarse con precaución y el paciente deberá ser observado con atención con respecto a la pérdida del efecto antiparkinsoniano o el empeoramiento de los síntomas parkinsonianos (ver sección 4.5).
- Los pacientes con glaucoma crónico simple (glaucoma de ángulo abierto) pueden ser tratados con Duodopa solución para perfusión con precaución y siempre que la presión intraocular esté bien controlada y se pueda medir durante el tratamiento.
- Duodopa solución para perfusión puede inducir hipotensión ortostática. Por lo tanto, Duodopa solución para perfusión debe administrarse con precaución en pacientes que están tomando otros medicamentos que pueden producir hipotensión ortostática (ver sección 4.5).

- La levodopa se ha asociado a somnolencia y episodios de sueño súbito en pacientes con enfermedad de Parkinson y, por tanto, debe tenerse precaución cuando se conduce y se manejan máquinas (ver sección 4.7).
- Se ha notificado un conjunto de síntomas parecido al síndrome neuroléptico maligno (SNM), incluida rigidez muscular, aumento de la temperatura corporal, cambios mentales (p. ej., agitación, confusión, coma) y aumento de la creatina fosfoquinasa sérica cuando se han retirado bruscamente medicamentos antiparkinsonianos. En raras ocasiones, se han observado rabdomiólisis secundaria al SNM o discinesias graves en pacientes con enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, será necesario observar con atención a los pacientes cuando se reduzca o suspenda bruscamente la dosis de combinaciones de levodopa/carbidopa y, especialmente, si el paciente está recibiendo antipsicóticos. No se han notificado ni SNM ni rabdomiólisis asociadas al tratamiento con Duodopa solución para perfusión.
- Los pacientes deben ser monitorizados regularmente por si desarrollaran trastornos de control de impulsos. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que los síntomas conductuales de trastornos de control de impulsos incluyen patología del juego, aumento de la libido e hipersexualidad, gasto y compra compulsiva, comer en exceso y compulsivamente, puede ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos que contienen levodopa incluyendo Duodopa solución para perfusión. Se recomienda la revisión del tratamiento si se producen tales síntomas.
- Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan mayor riesgo de desarrollar melanoma que la población en general. No está claro si el aumento del riesgo observado se debe a la enfermedad de Parkinson o a otros factores, tales como los medicamentos empleados para tratar la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, se recomienda a pacientes y cuidadores vigilar habitualmente la presencia de melanomas mientras estén usando Duodopa solución para perfusión para cualquier indicación. Lo ideal sería realizar exploraciones periódicas de la piel por personas debidamente cualificadas (por ejemplo, dermatólogos).
- El síndrome de disregulación de dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que conlleva a un uso excesivo del medicamento, observado en algunos pacientes tratados con levodopa/carbidopa. Antes de iniciar el tratamiento, se debe advertir a los pacientes y a los cuidadores del riesgo potencial de desarrollar SDD.
- Puede ser necesario reducir la dosis de Duodopa solución para perfusión para evitar las discinesias inducidas por levodopa.
- Se recomienda controlar periódicamente las funciones hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento a largo plazo con Duodopa solución para perfusión.
- Duodopa solución para perfusión contiene hidrazina, un producto de degradación de foscarbidopa que puede ser genotóxico y posiblemente carcinogénico. La mediana de la dosis diaria de Duodopa solución para perfusión es de aproximadamente 2.541 mg/día de foslevodopa y 127 mg/día de foscarbidopa. La dosis diaria máxima recomendada es de 6.000 mg de foslevodopa y 300 mg de foscarbidopa. Esto incluye hidrazina hasta una mediana de exposición de 0,2 mg/día, con un máximo de 0,5 mg/día. Se desconoce la significancia clínica de esta exposición a la hidrazina.
- Una capacidad reducida del paciente para manejar el sistema (bomba, conexiones de la sonda) puede llevar a complicaciones. En tales pacientes, un cuidador (p. ej., enfermera o familiar cercano) debe ayudar al paciente.
- Un empeoramiento súbito o gradual de la bradicinesia puede indicar una obstrucción en el dispositivo por la razón que sea y debe explorarse.
- Se ha notificado polineuropatía en pacientes tratados con medicamentos que contienen levodopa/carbidopa. Antes de empezar el tratamiento, evalúe a los pacientes en cuanto a antecedentes o signos de polineuropatía y factores de riesgo conocidos, y periódicamente a partir de entonces.
- Se han notificado acontecimientos en el lugar de la perfusión (ver sección 4.8) en pacientes que recibieron Duodopa solución para perfusión. Se recomienda utilizar técnicas asépticas durante el uso de este medicamento y la rotación frecuente del lugar de perfusión para reducir el riesgo. En estudios clínicos, pocos pacientes que notificaron reacciones en el lugar de perfusión también experimentaron infecciones en el lugar de perfusión. Por tanto, se recomienda una cuidadosa monitorización de las reacciones graves y las infecciones en el lugar de perfusión.

Duodopa solución para perfusión contiene sodio

Duodopa solución para perfusión contiene 42,4 mg (aproximadamente 1,84 mmol) de sodio por ml, equivalente al 2,1% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. La dosis máxima diaria de este medicamento contiene el 54% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS.

Duodopa solución para perfusión tiene un alto contenido en sodio. Esto debe tenerse en cuenta especialmente en pacientes con una dieta baja en sal.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con Duodopa solución para perfusión. Las siguientes interacciones son conocidas por la combinación genérica de levodopa/carbidopa.

Hay que tener cuidado en la administración simultánea de Duodopa solución para perfusión con los siguientes medicamentos:

Antihipertensivos

Se ha producido hipotensión postural sintomática cuando se han añadido combinaciones de levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa al tratamiento de pacientes que ya estaban recibiendo antihipertensivos. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del antihipertensivo.

Antidepresivos

En raras ocasiones se han comunicado reacciones adversas, incluidas hipertensión y discinesia, producidas por la administración simultánea de antidepresivos tricíclicos (p. ej., amoxapina y trimipramina) y preparados con carbidopa/levodopa.

Inhibidores de la COMT (p. ej., tolcapona, entacapona, opicapona)

El uso simultáneo de inhibidores de la COMT (catecol-O-metil transferasa) y Duodopa solución para perfusión puede aumentar la biodisponibilidad de la levodopa. La dosis de Duodopa solución para perfusión puede precisar ajuste.

Otros medicamentos

Los antagonistas del receptor de la dopamina (algunos antipsicóticos, p. ej., fenotiacinas, butirofenonas y risperidona y antieméticos, p. ej., metoclopramida), benzodiazepinas, isoniazida, fenitoína y papaverina pueden reducir el efecto terapéutico de la levodopa. Los pacientes que toman estos medicamentos junto con Duodopa solución para perfusión deben ser observados cuidadosamente con respecto a la pérdida de respuesta terapéutica.

Los inhibidores de la MAO están contraindicados en pacientes que estén recibiendo Duodopa solución para perfusión, a excepción de los inhibidores selectivos de la MAO tipo B (por ejemplo, selegilina HCl). Puede ser necesario reducir la dosis de Duodopa solución para perfusión cuando se añade un inhibidor selectivo para la MAO tipo B.

El uso simultáneo de selegilina y levodopa/carbidopa se ha asociado a hipotensión ortostática grave.

La amantadina tiene un efecto sinérgico con la levodopa y puede aumentar los acontecimientos adversos relacionados con la levodopa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de Duodopa solución para perfusión.

Los simpaticomiméticos (p. ej., fármacos adrenérgicos como salbutamol, fenilefrina, isoproterenol o dobutamina) pueden aumentar los acontecimientos adversos cardiovasculares relacionados con la levodopa.

Foscarbidopa se ha identificado como un posible inductor del citocromo CYP1A2 *in vitro*. Deberá tenerse cuidado al prescribir Duodopa solución para perfusión en combinación con sustratos sensibles al CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, clozapina, cafeína, teofilina, duloxetina y melatonina). No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas para valorar la importancia clínica de este hallazgo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Duodopa solución para perfusión en mujeres embarazadas. Los estudios de levodopa y carbidopa realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Duodopa solución para perfusión durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos, a menos que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

La levodopa, y posiblemente sus metabolitos, se excretan en la leche materna. Hay pruebas de que la lactancia se suprime durante el tratamiento con levodopa.

Se desconoce si la carbidopa o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios realizados en animales han demostrado que la carbidopa se excreta en la leche materna.

No se dispone de información suficiente relativa a los efectos de Duodopa solución para perfusión o sus metabolitos en recién nacidos/niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Duodopa solución para perfusión.

Fertilidad

En estudios de reproducción, no se han observado efectos sobre la fertilidad en ratas tratadas con levodopa/carbidopa.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Duodopa solución para perfusión sobre la capacidad para conducir y usar máquinas puede ser importante. La levodopa y la carbidopa pueden producir mareos e hipotensión ortostática. Por tanto, debe tenerse precaución al conducir o usar máquinas. Los pacientes tratados con Duodopa solución para perfusión que presenten somnolencia y/o episodios de sueño súbito deben ser advertidos de abstenerse de conducir o realizar actividades en las que una vigilancia disminuida puede ponerles, a ellos o a terceros, en peligro de sufrir lesiones graves o muerte (como manejar máquinas) hasta que se hayan resuelto dichos episodios (ver también la sección 4.4).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) notificadas en todos los estudios de fase 3 en los pacientes expuestos a Duodopa solución para perfusión fueron acontecimientos en el lugar de la perfusión (eritema en el lugar de perfusión, celulitis en el lugar de perfusión, nódulo en el lugar de perfusión, dolor en el lugar

de perfusión, edema en el lugar de perfusión, reacción en el lugar de perfusión e infección en el lugar de perfusión), alucinaciones, caídas y ansiedad.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en todos los estudios de fase 3 en los pacientes expuestos a Duodopa solución para perfusión (379 pacientes con una exposición total de 414,3 años-persona, 230 sujetos expuestos durante ≥ 6 meses, 204 sujetos expuestos durante ≥ 12 meses) o los datos de Duodopa gel intestinal según las frecuencias obtenidas durante el tratamiento, independientemente de la causalidad asignada, se recogen en la tabla 5, enumeradas según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 5. Lista de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Celulitis en el lugar de perfusión Infección en el lugar de perfusión Infecciones del tracto urinario ^b
	Frecuentes ^a	Absceso en el lugar de perfusión
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia ^b
	Poco frecuentes	Leucopenia ^b Trombocitopenia ^b
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica ^{b,e}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Descenso del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Ansiedad Depresión Alucinaciones ^c
	Frecuentes	Sueños anormales ^b Agitación ^b Estado de confusión Trastorno delirante Trastorno de control de impulsos Insomnio Paranoia Trastorno psicótico Ataques de sueño ^b Trastorno del sueño ^b Ideación suicida
	Poco frecuentes	Suicidio consumado ^b Demencia ^b Desorientación ^b Síndrome de disregulación de dopamina Estado de ánimo eufórico ^b Miedo ^b Libido aumentada ^b Pesadilla ^b Intento de suicidio ^b
	Raras	Pensamiento anormal ^b
Trastornos del sistema nervioso		
	Frecuentes	Trastorno cognitivo Mareo Mareo postural Discinesia

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
		Distonía Cefalea Hipoestesia Fenómeno ON/OFF Parestesia Polineuropatía ^d Somnolencia Síncope Temblor ^b
	Poco frecuentes	Ataxia ^b Convulsión ^b Alteración de la marcha ^b
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Glaucoma de ángulo cerrado ^b Blefaroespasma ^b Diplopía ^b Neuropatía óptica isquémica ^b Visión borrosa ^b
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Frecuencia cardiaca irregular ^b
	Poco frecuentes	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión Hipotensión Hipotensión ortostática
	Poco frecuentes	Flebitis ^b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea Dolor orofaríngeo ^b
	Poco frecuentes	Disfonía ^b
	Raras	Respiración anormal ^b
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Distensión abdominal ^b Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Boca seca Disgeusia ^b Dispepsia ^b Disfagia ^b Flatulencia ^b Náuseas Vómitos
	Poco frecuentes	Hipersecreción salival ^b
	Raros	Bruxismo ^b Decoloración de la saliva ^b Glosodinia ^b Hipo ^b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Dermatitis de contacto ^b Hiperhidrosis ^b Prurito Erupción
	Poco frecuentes	Alopecia ^b Eritema ^b Urticaria ^b
	Raros	Decoloración del sudor ^b Melanoma maligno ^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares Dolor de cuello ^b
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Incontinencia urinaria Retención urinaria
	Poco frecuentes	Cromaturia ^b
	Raros	Priapismo ^b

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Eritema en el lugar de perfusión Reacción en el lugar de perfusión Nódulo en el lugar de perfusión Edema en el lugar de perfusión Dolor en el lugar de perfusión
	Frecuentes ^a	Astenia Fatiga Cardenales en el lugar de perfusión Exfoliación en el lugar de perfusión Extravasación en el lugar de perfusión Hematoma en el lugar de perfusión Hemorragia en el lugar de perfusión Induración en el lugar de perfusión Inflamación en el lugar de perfusión Irritación en el lugar de perfusión Masa en el lugar de perfusión Pápula en el lugar de perfusión Prurito en el lugar de perfusión Erupción en el lugar de perfusión Hinchazón en el lugar de perfusión Malestar Edema periférico Dolor ^b
	Poco frecuentes	Dolor torácico ^b
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Nivel de aminoácidos aumentado (ácido metilmalónico aumentado) ^b Nivel de homocisteína en sangre elevada ^b Vitamina B6 disminuida Deficiencia de vitamina B12 ^b Pérdida de peso Peso aumentado ^b
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Muy frecuentes	Caída
^a Se han incluido reacciones adversas frecuentes relacionadas con acontecimientos en el lugar de perfusión si su incidencia era $\geq 2\%$. ^b Estas reacciones adversas se identificaron con Duodopa gel intestinal como acontecimientos relacionados con el fármaco. Sin embargo, estos acontecimientos no se consideraron reacciones adversas de Duodopa solución para perfusión. ^c Alucinaciones incluye alucinaciones, alucinación visual, alucinación auditiva, alucinación olfativa, alucinación táctil y alucinaciones mixtas. ^d Polineuropatía incluye neuropatía periférica, polineuropatía, sentido vibratorio disminuido, neuropatía sensorial periférica, perturbación sensorial y pérdida sensorial. ^e En función de los datos poscomercialización.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos en el lugar de perfusión

En los estudios de fase 3, los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con Duodopa solución para perfusión fueron reacciones en el lugar de perfusión (77,6 %, N = 294) e infecciones en el lugar de

perfusión (41,4 %, N = 157). Se han observado acontecimientos en el lugar de perfusión, incluidas reacciones e infecciones en el lugar de perfusión, que normalmente se ven con las perfusiones subcutáneas. La mayoría de los acontecimientos en el lugar de perfusión fueron no graves, de intensidad leve o moderada, y se resolvieron de manera espontánea o con tratamientos como antibióticos y/o incisión o drenaje. Tres pacientes con infección en el lugar de perfusión presentaron complicaciones de sepsis que requirieron hospitalización. Se debe controlar cualquier cambio en la piel del lugar de perfusión que pudiera ser indicativo de una posible infección, como enrojecimiento asociado con calor, hinchazón, dolor y decoloración cuando se aplica presión en la zona. Se deben utilizar técnicas asépticas durante el uso de este medicamento y considerar la rotación del lugar de perfusión con una frecuencia superior a cada tres días, utilizando un nuevo equipo de perfusión si se observan estos cambios en la piel. Se recomienda que los nuevos lugares de perfusión estén al menos a 2,5 cm de los lugares utilizados en los 12 días anteriores.

Valores de laboratorio: Se han comunicado las siguientes anomalías de laboratorio en el tratamiento con levodopa/carbidopa y, por tanto, deberán tenerse en cuenta al tratar a pacientes con Duodopa solución para perfusión: aumento de nitrógeno ureico, fosfatasas alcalinas, S-AST, S-ALT, LDH, bilirrubina, azúcar en sangre, creatinina, ácido úrico y prueba de Coombs positiva así como valores disminuidos de hemoglobina y hematocrito. Se han comunicado casos de leucocitos, bacterias y sangre en la orina. Levodopa/carbidopa y, por tanto, Duodopa solución para perfusión, pueden producir resultados falsos positivos cuando se usa una tira reactiva para la cetona urinaria; esta reacción no se altera si se lleva a ebullición la muestra de orina. El empleo de métodos que utilizan la glucosa oxidasa puede dar resultados falsos negativos para la glucosuria.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis de Duodopa solución para perfusión, debe interrumpirse la perfusión inmediatamente. El tratamiento de una sobredosis aguda de Duodopa solución para perfusión es el mismo que el de una sobredosis aguda de levodopa; sin embargo, la piridoxina no tiene efecto sobre la reversión de la acción de Duodopa solución para perfusión. Debe usarse monitorización electrocardiográfica y debe observarse cuidadosamente al paciente respecto al desarrollo de arritmias cardíacas; si es necesario, debe administrarse un tratamiento antiarrítmico adecuado. También deberá observarse a los pacientes respecto a una posible hipotensión. Se debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente tomara otros medicamentos junto con Duodopa solución para perfusión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antiparkinsonianos, foslevodopa e inhibidor de la descarboxilasa. Código ATC: N04BA07.

Mecanismo de acción

Duodopa (foslevodopa/foscarbidopa) 240 mg/12 mg por ml solución para perfusión es una combinación de profármacos de monofosfato de levodopa y monofosfato de carbidopa (proporción 20:1) en una solución para perfusión subcutánea continua durante 24 horas/día en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada que no se controla adecuadamente con el tratamiento médico actual. Foslevodopa y foscarbidopa

se convierten *in vivo* en levodopa y carbidopa. La levodopa alivia los síntomas de la enfermedad de Parkinson tras su descarboxilación a dopamina en el cerebro. La carbidopa, que no traspasa la barrera hematoencefálica, inhibe la descarboxilación extracerebral de la levodopa a dopamina, lo que hace que haya una mayor cantidad de levodopa disponible para su transporte al cerebro y su transformación en dopamina.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado que la administración subcutánea de Duodopa solución para perfusión y la administración intestinal de Duodopa gel intestinal tienen una $C_{máx}$, AUC y grado de fluctuación de levodopa comparables, lo que respalda un perfil de eficacia comparable. Alcanzando las mismas concentraciones de levodopa que Duodopa gel intestinal, Duodopa solución para perfusión reduce las fluctuaciones motoras y aumenta el tiempo ON en los pacientes con enfermedad de Parkinson sensible a levodopa. Las fluctuaciones motoras y la hipercinesia o discinesia se reducen debido a que las concentraciones de levodopa en plasma se mantienen en niveles estables dentro de la ventana terapéutica individual. Se consigue un efecto terapéutico sobre los síntomas motores (estado ON) desde el primer día de tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios con la formulación Duodopa gel intestinal

La eficacia de Duodopa gel intestinal se demostró en dos estudios de diseño idéntico de fase 3, 12 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego, de doble simulación, con control activo, grupo paralelo y multicéntricos encaminados a evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del sistema Duodopa gel intestinal frente a los comprimidos de levodopa/carbidopa de 100/25 mg. Los estudios se llevaron a cabo con un total de 71 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, sensibles a levodopa y con fluctuaciones motoras persistentes a pesar de llevar un tratamiento oral con levodopa/carbidopa optimizado y de recibir otros medicamentos disponibles contra la enfermedad de Parkinson. Los resultados de los dos estudios se combinaron y se realizó un único análisis.

La variable principal de eficacia, el cambio en el tiempo OFF normalizado (desde el momento basal al final del seguimiento) a partir de datos del diario de la enfermedad de Parkinson (Diario de EP) empleando la última observación recogida mostró una diferencia en la media de mínimos cuadrados (MC) estadísticamente significativa a favor del grupo de tratamiento que recibió Duodopa (tabla 6).

Los resultados de las variables principales estuvieron respaldados por un análisis de modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) que examinó el cambio desde la visita basal a cada visita posterior del estudio. Este análisis del tiempo OFF demostró una mayor mejoría estadísticamente significativa en el grupo que recibió Duodopa respecto del grupo que recibió tratamiento oral con control activo a la semana 4, y se observó que dicha mejoría era estadísticamente significativa a las semanas 8, 10 y 12.

Este cambio en el tiempo OFF se asoció con una diferencia de la media de MC estadísticamente significativa respecto al punto de partida en el tiempo ON medio diario normalizado sin discinesia problemática entre el grupo de tratamiento que recibió Duodopa gel intestinal y el grupo de control activo a partir de los datos del diario de EP. Los valores en el punto de partida se recopilaron tres días antes de la aleatorización y tras 28 días de normalización del tratamiento oral.

Tabla 6. Cambios desde el punto de partida hasta el punto final en el tiempo OFF y ON sin discinesia problemática

Grupo de tratamiento	N	Media en el punto de partida (DT) (horas)	Media en el punto final (DT) (horas)	Media de MC (EE) de cambio (horas)	Media de MC (EE) de diferencia (horas)	Valor de <i>p</i>
Medición primaria: Tiempo OFF						

Control activo ^a	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
Duodopa gel intestinal	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
Medición secundaria clave: Tiempo ON sin discinesia problemática						
Control activo	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Duodopa gel intestinal	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059
DT = desviación típica; EE = error estándar						
^a Control activo, comprimidos orales de levodopa/carbidopa 100/25 mg (Sinemet comprimidos sobreencapsulados)						

Los análisis de las otras variables secundarias de evaluación de la eficacia, siguiendo el procedimiento de análisis de variables jerarquizado, demostraron resultados estadísticamente significativos respecto de Duodopa gel intestinal en comparación con el tratamiento oral con levodopa/carbidopa en el Índice resumen del Cuestionario de la Enfermedad de Parkinson (PDQ-39) (*un índice de la enfermedad de Parkinson relacionado con la calidad de vida*), la puntuación de la Impresión Clínica Global de mejoría (CGI-I) y la puntuación en la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) Parte II (Actividades de la vida diaria). El índice resumen PDQ-39 mostró un descenso desde el punto de partida de 10,9 puntos a la semana 12 para el grupo de Duodopa gel intestinal. Otras variables secundarias de evaluación, la puntuación UPDRS Parte III, el Índice resumen del Cuestionario EuroQoL de 5 dimensiones (EQ-5D) y la puntuación total de la Escala de Sobrecarga del Cuidador de Zarit (ZBI), no reflejaron significación estadística según el análisis de variables jerarquizado.

Se llevó a cabo un estudio de fase 3, abierto, de grupo único y multicéntrico para valorar la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo de Duodopa gel intestinal durante un periodo de 12 meses en 354 pacientes. La población del estudio eran pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, sensibles a levodopa y con fluctuaciones motoras a pesar de llevar un tratamiento optimizado con medicamentos disponibles contra dicha enfermedad. El tiempo OFF medio diario normalizado se redujo en 4,44 horas desde el punto de partida hasta el punto final (6,77 horas en el punto de partida y 2,32 horas en el punto final) con un aumento correspondiente de 4,8 horas en el tiempo ON sin discinesia problemática.

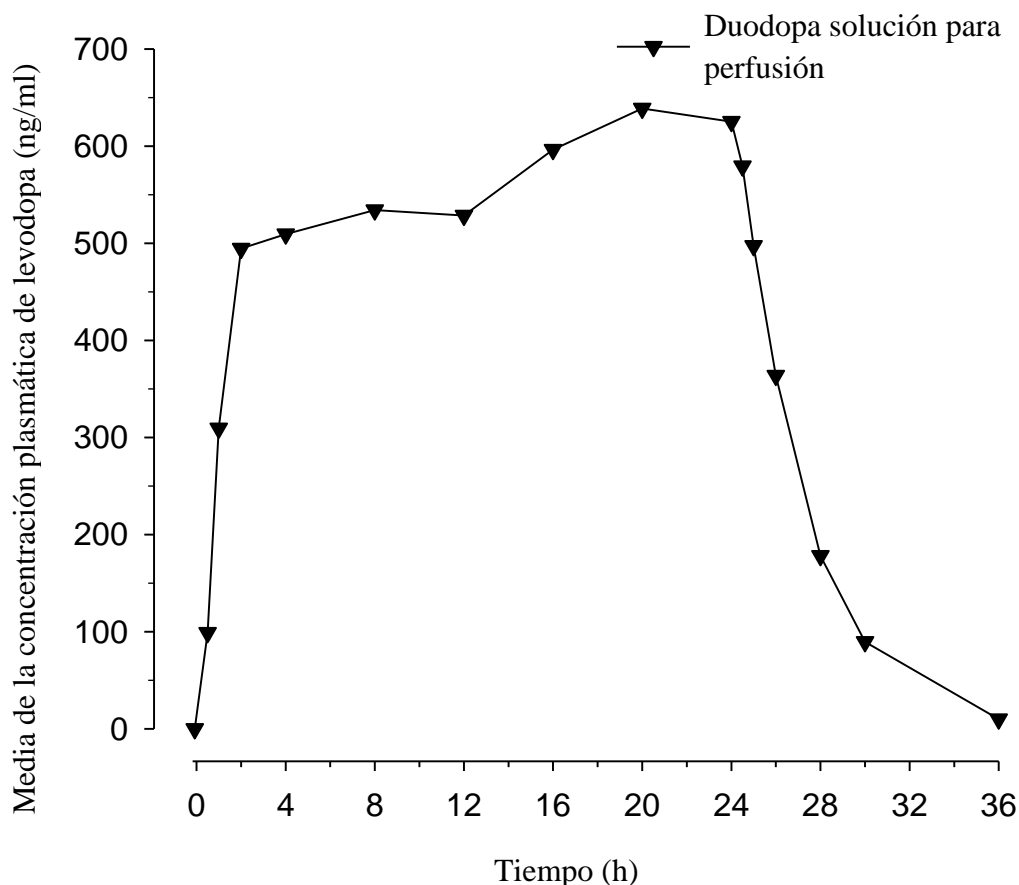
Se llevó a cabo un estudio de fase 3, abierto, aleatorizado y multicéntrico para evaluar el efecto de Duodopa gel intestinal sobre la discinesia en comparación con el tratamiento médico optimizado (TMO) durante un periodo de 12 semanas en 61 pacientes. La población del estudio eran pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, sensibles a levodopa y con fluctuaciones motoras controladas de forma inadecuada con el TMO y una puntuación total de ≥ 30 en la Escala Unificada de Evaluación de la Discinesia (UDysRS) en el punto de partida. El cambio en la puntuación UDysRS total entre el punto de partida y la semana 12 (variable principal de eficacia) mostró una diferencia en la media de MC estadísticamente significativa (-15,05; $p < 0,0001$) a favor del grupo de tratamiento que recibió Duodopa gel intestinal, en comparación con el grupo que recibió TMO. Los análisis de las variables secundarias de evaluación de la eficacia utilizando un procedimiento de prueba de secuencias fijas mostraron resultados estadísticamente significativos a favor de Duodopa en comparación con el grupo de TMO en el tiempo ON sin discinesia problemática (según se recogió en el diario de EP, para el índice resumen del Cuestionario de la Enfermedad de Parkinson 8 [PDQ-8], la puntuación de la escala de Impresión Clínica Global de Cambio [CGI-C] y la puntuación en la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson [UPDRS] Parte II), y para el tiempo OFF (según se recogió en el diario de EP). La puntuación de UPDRS Parte III no reflejó significación estadística.

Estudios con Duodopa solución para perfusión

Duodopa solución para perfusión es una combinación de profármacos de monofosfato de levodopa y monofosfato de carbidopa (proporción 20:1) en una solución destinada a la perfusión subcutánea continua durante 24 h/día. Se ha demostrado que la administración subcutánea y la administración intestinal de Duodopa tienen unos parámetros de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de levodopa comparables, lo que respalda un perfil de eficacia comparable. El estudio mostró una exposición estable a levodopa con valores de fluctuación de 0,262 y 0,404 para la administración subcutánea y la administración intestinal, respectivamente.

Tras la administración de Duodopa solución para perfusión a voluntarios sanos, el estado de equilibrio de levodopa se alcanza rápidamente, en general antes de 2 horas, y se mantiene durante el periodo de perfusión. En la figura 1 a continuación se muestra la exposición a levodopa tras la administración de Duodopa solución para perfusión durante 24 horas.

Figura 1. Exposición media a levodopa tras la perfusión de Duodopa solución para perfusión durante 24 horas



Los resultados de un estudio FC de comparación adicional mostraron que la exposición a levodopa era comparable entre Duodopa gel intestinal y Duodopa solución para perfusión cuando ambos se administraban durante un periodo de 24 horas.

Se llevó a cabo un estudio de fase 3, doble ciego, doble simulación, aleatorizado, con control activo, multicéntrico y de 12 semanas de duración para evaluar el efecto de Duodopa solución para perfusión en pacientes con EP avanzada. Un total de 145 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 y 141 pacientes recibieron la administración subcutánea continua 24 horas/día de Duodopa solución para perfusión más cápsulas orales de placebo (N = 74) o la administración subcutánea continua 24 horas/día de solución de placebo más comprimidos orales de carbidopa-levodopa encapsulada de liberación inmediata (N = 67).

La población del estudio eran pacientes con EP que respondían a levodopa, cuyas fluctuaciones motoras no estaban adecuadamente controladas con su medicación actual y que presentaban un mínimo de 2,5 horas de tiempo OFF al día, según la evaluación de los diarios de EP.

Duodopa solución para perfusión demostró mejorías estadísticamente significativas desde el inicio hasta la semana 12 en el tiempo ON sin discinesia problemática y en el tiempo OFF en comparación con el grupo de carbidopa-levodopa oral de liberación inmediata (tabla 7). Otras variables secundarias, las experiencias

motoras de la vida diaria, la acinesia matutina, el sueño y los indicadores de calidad de vida no alcanzaron la significación estadística según el procedimiento de pruebas jerárquicas.

Tabla 7. Cambios desde el punto de partida hasta el punto final en las mediciones primaria y secundaria clave

Grupo de tratamiento	N	Media en el punto de partida (DT)	Cambio medio desde el punto de partida hasta el punto final (DT)	Media de MC de cambio	Media de MC de diferencia	Valor de <i>p</i> (intervalo de confianza del 95 %)
Medición primaria						
Tiempo ON sin discinesia problemática (horas) ^a						
Carbidopa-levodopa oral de liberación inmediata ^b	67	9,49 (2,62)	0,85 (3,46)	0,97		
Duodopa solución para perfusión	73	9,20 (2,42)	3,36 (3,62)	2,72	1,75	0,0083 (0,46; 3,05)
Medición secundaria						
Tiempo OFF (horas) ^a						
Carbidopa-levodopa oral de liberación inmediata ^b	67	5,91 (1,88)	-0,93 (3,31)	-0,96		
Duodopa solución para perfusión	73	6,34 (2,27)	-3,41 (3,76)	-2,75	-1,79	0,0054 (-3,03; -0,54)
DT = desviación típica.						
^a Obtenido del diario de la enfermedad de Parkinson (EP).						
^b Comprimidos orales de carbidopa-levodopa encapsulada de liberación inmediata.						

Un total de 110 pacientes completaron el estudio. Durante el periodo de tratamiento doble ciego, el 7,5 % (N = 5) de los pacientes del grupo de carbidopa-levodopa oral de liberación inmediata y el 35,1 % (N = 26) del grupo de Duodopa solución para perfusión interrumpieron prematuramente el tratamiento. El motivo de interrupción más frecuente en el grupo de Duodopa solución para perfusión fueron los acontecimientos adversos: 18,9 % (N = 14). Uno de los 74 pacientes del grupo de Duodopa solución para perfusión fue excluido del análisis porque no tenía datos basales válidos para el modelo de eficacia (N = 73 en la tabla 7). También se realizó un análisis de sensibilidad J2R para evaluar los resultados del análisis bajo un supuesto más conservador. Los resultados del análisis de sensibilidad J2R fueron coherentes con los resultados del análisis principal.

Se llevó a cabo un estudio de fase 3, abierto, de grupo único para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la exposición durante 24 horas de perfusión subcutánea continua de Duodopa durante 52 semanas en 244 pacientes. La población del estudio eran pacientes con enfermedad de Parkinson sensibles a levodopa cuyos síntomas motores no estaban controlados de forma adecuada con el tratamiento actual que experimentaban un mínimo de 2,5 horas de tiempo OFF al día según los diarios de la enfermedad de Parkinson (EP). Un total de 137 pacientes completaron el estudio. Los motivos de interrupción más frecuentes fueron los acontecimientos adversos (26 %) y la retirada del consentimiento (16 %). Los

acontecimientos adversos notificados en ≥ 10 % de los sujetos fueron acontecimientos en el lugar de perfusión, alucinaciones, caídas, ansiedad y mareos. Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con Duodopa solución para perfusión fueron acontecimientos en el lugar de perfusión, que no fueron graves, de intensidad leve o moderada y remitieron.

El resumen del perfil de seguridad de Duodopa solución para perfusión para este estudio se proporciona en la sección 4.8 (ver sección 4.8 Reacciones adversas).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad de Duodopa solución para perfusión en pacientes menores de 18 años y, por lo tanto, no se recomienda su uso en los mismos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Duodopa solución para perfusión se administra directamente en el espacio subcutáneo, se absorbe rápidamente y se convierte en levodopa y carbidopa. En un estudio de fase 1 en voluntarios sanos, la levodopa y la carbidopa eran detectables en plasma a los 30 minutos en el primer punto de recogida de muestra para farmacocinética. En la mayoría de los sujetos, el estado de equilibrio se consiguió en 2 horas cuando la dosis de Duodopa solución para perfusión se administró como dosis de carga mediante perfusión continua.

Con el fin de determinar la absorción de Duodopa solución para perfusión en diferentes zonas subcutáneas, se administró Duodopa solución para perfusión a los voluntarios sanos en el abdomen, el brazo y el muslo usando un diseño cruzado de tres vías. El análisis farmacocinético de este estudio reveló que las tres zonas mostraban prácticamente la misma exposición a levodopa y carbidopa, lo que sugiere que la absorción de Duodopa solución para perfusión es similar en las diferentes zonas subcutáneas.

Duodopa solución para perfusión elude el intestino, por lo que los alimentos no alteran la absorción ni la exposición de levodopa/carbidopa.

Distribución

El volumen de distribución de levodopa es moderadamente pequeño. La ratio de separación de levodopa en eritrocitos y plasma es, aproximadamente, de 1. La levodopa presenta una unión a las proteínas plasmáticas no significativa ($< 10\%$). La levodopa es transportada al cerebro mediante el mecanismo de transporte de aminoácidos neutros grandes.

La unión de carbidopa a las proteínas plasmáticas es, aproximadamente, del 36%. La carbidopa no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Tanto foslevodopa como foscarbidopa presentan una unión a proteínas plasmáticas baja (24-26%).

Biotransformación y eliminación

Los profármacos foslevodopa y foscarbidopa se convierten rápidamente mediante la acción de fosfatasas alcalinas en levodopa y carbidopa. Levodopa es metabolizada principalmente por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AAAD) y las enzimas COMT. Otras vías de metabolismo son la transaminación y la oxidación. La descarboxilación de levodopa en dopamina mediante la AAAD es la ruta enzimática principal cuando no se administra conjuntamente un inhibidor enzimático. La O-metilación de levodopa mediante COMT forma 3-O-metildopa. Cuando se administra junto con la carbidopa, la semivida de eliminación de la levodopa es aproximadamente de 1,5 horas.

La carbidopa se metaboliza en dos metabolitos principales (ácido α -metil-3-metoxi-4-hidroxifenil propiónico y ácido α -metil-3,4-dihidroxifenil propiónico). Estos 2 metabolitos se eliminan principalmente a través de la orina, y pueden hacerlo sin alterar o como conjugados de glucurónido. La carbidopa sin alterar supone un 30% de la excreción urinaria total. La semivida de eliminación de carbidopa es aproximadamente de 2 horas.

Poblaciones especiales

Duodopa solución para perfusión está destinada para su uso en pacientes con enfermedad de Parkinson que ya están en tratamiento con una dosis estable de levodopa oral; la dosis de Duodopa solución para perfusión se optimiza una vez que los pacientes inician el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

No se ha evaluado específicamente el efecto de la edad sobre la farmacocinética de levodopa tras la perfusión de Duodopa solución para perfusión. Los estudios con levodopa sugieren una reducción moderada de su aclaramiento con la edad.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la farmacocinética de Duodopa solución para perfusión en sujetos con insuficiencia renal o hepática.

La carga diaria de fósforo prevista debida a la dosis clínica más alta propuesta de foslevodopa/foscarbidopa (6.000/300 mg/día de foslevodopa/foscarbidopa) es de aproximadamente 700 mg, que es considerablemente inferior al límite superior de ingesta diaria recomendada por la National Academy of Science de Estados Unidos de 3.000 mg/día; sin embargo, no existen datos farmacocinéticos o de seguridad con Duodopa solución para perfusión en pacientes con enfermedad renal terminal que requieran diálisis. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis que requieran el tratamiento con Duodopa solución para perfusión debido a la capacidad reducida de los riñones de eliminar el fosfato.

Peso corporal

No se ha evaluado específicamente el efecto del peso corporal sobre la farmacocinética de levodopa tras la perfusión de Duodopa solución para perfusión. Estudios previos de levodopa han revelado que el peso aumenta el volumen de distribución y puede reducir la exposición a levodopa.

Sexo o raza

Tras la administración de Duodopa solución para perfusión, las exposiciones a carbidopa y levodopa tanto en sujetos japoneses como chinos de la etnia Han eran comparables a las de sujetos de raza caucásica.

No se ha evaluado específicamente el efecto del sexo sobre la farmacocinética tras la perfusión de Duodopa solución para perfusión. Se ha evaluado el efecto del sexo sobre la farmacocinética de levodopa y los estudios sugieren que no existen diferencias clínicamente significativas relacionadas con el sexo en cuanto a la exposición a levodopa. Tras la administración de Duodopa solución para perfusión, la exposición a levodopa era mayor en mujeres, una vez considerado el peso, en aproximadamente el 18% en función del AUC.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios no clínicos no revelan un riesgo especial para los humanos en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial

carcinógeno. En los estudios de toxicidad reproductiva, tanto la levodopa como la combinación de levodopa/carbidopa han producido malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos.

La hidrazina es un producto de degradación de la foscarbidopa. En los estudios en animales, la hidrazina demostró una toxicidad sistémica notable, en particular por inhalación. Estos estudios demostraron que la hidrazina es hepatotóxica, tiene toxicidad sobre el SNC (aunque no se ha descrito después de la administración oral) y es genotóxica, así como carcinogénica (ver también sección 4.4).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidróxido sódico 10 N (para ajustar el pH)
Ácido clorhídrico, concentrado (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir: 20 meses.

Una vez abierto: usar inmediatamente. Se puede usar el medicamento un máximo de 24 horas una vez transferido del vial a la jeringa.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para evitar que se rompan.

Se puede conservar a temperatura ambiente, hasta un máximo de 30 °C, durante un periodo único de máximo 28 días. Después de haber conservado un vial a temperatura ambiente, no debe devolverse el producto a la nevera. Registrar la fecha en la que se sacó Duodopa solución para perfusión por primera vez de la nevera en el espacio reservado para ello en el envase.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

El medicamento debe estar a temperatura ambiente antes de la perfusión. Si está refrigerado antes de su uso, el vial debe sacarse de la nevera y dejarlo a temperatura ambiente alejado de la luz directa del sol durante 30 minutos. Si el medicamento está refrigerado, no debe calentarse (ni en el vial ni en la jeringa) de ninguna manera que no sea dejando que se caliente por sí solo a temperatura ambiente. Por ejemplo, no debe calentarse en el microondas ni en agua caliente.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Una cantidad total de 10 ml en vial de vidrio incoloro y transparente de tipo I provisto con un tapón de goma gris, cápsula de aluminio, y una tapa abatible (flip-off) turquesa; envase con 7 viales.

Se proporcionan por separado los componentes de perfusión estériles de un solo uso (jeringa, equipo de perfusión y adaptador de viales) aptos para su uso.

La bomba Vyafuser se suministra por separado.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los viales son de un solo uso. Se debe transferir a la jeringa el contenido completo de un vial para su administración. No diluir la solución ni llenar la jeringa con ninguna otra solución. Desechar el vial después de transferir el medicamento a la jeringa.

No reutilizar un vial abierto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Desechar el vial si no se utiliza durante el periodo de 28 días a temperatura ambiente.

Desechar la jeringa y cualquier resto de medicación no utilizada que quede en la jeringa después de que el medicamento haya estado en la jeringa durante 24 horas. No utilizar el medicamento del mismo vial o de la misma jeringa durante más de 24 horas.

En el prospecto se incluye un resumen de las instrucciones de uso.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Spain, S.L.U.
Avenida de Burgos 91,
28050 Madrid, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

88677

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2023