

## Leiðbeiningar um notkun á levodopa/carbidopa (Duodopa®)

### Inngangur

Duodopa er hlaup fyrir sírennsli í smágirni með lyfjadælu sem sett er saman úr levodopa og carbidopa (í hlutfallinu 4:1) og notað við langt genginni Parkinsonsveiki með slæmum sveiflum í hreyfingum og ofhreyfni/hreyfitruflunum. Levodopa er forlyf dópamíns sem eftir umbreytingu í dópamín með afkarboxýleringu dregur úr einkennum Parkinsonsveiki. Carbidopa, sem fer ekki yfir blóð-heilaþröskuld, hamlar afkarboxýleringu levodopa utan heila en það þýðir að meira magn levodopa flyst til heila og breytist í dópamín. Ef ekki kæmi til samhliða gjöf carbidopa þyrfti mun meira magn af levodopa til að ná fram æskilegum áhrifum.

### Ábending

Levodopa/carbidopa (Duodopa) er notað sem meðferð við langt genginni Parkinsonsveiki með slæmum sveiflum í hreyfingum og ofhreyfni (hyperkinesia) eða hreyfitruflunum (dyskinesia), sem svarar meðferð með levodopa, þegar notkun annarra samsetninga Parkinsonslyfja ber ekki fullnægjandi árangur.

### Frábendingar

Levodopa/carbidopa (Duodopa) er ekki ætlað sjúklingum með:

- ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna
- þrönghornsgláku
- alvarlega hjartabilun
- alvarlegar hjartsláttartruflanir
- brátt heilaslag
- ástand þar sem ekki á að nota adrenvirk lyf, t.d. krómfíklaæxli, ofvirkni skjaldkirtils og Cushings-heilkenni.

Ekki má nota ósértæka MAO-hemla og sértæka MAO-hemla af tegund A, samhliða levodopa/carbidopa. Hætta verður meðferð með þessum hemlum að minnsta kosti tveimur vikum áður en meðferð með levodopa/carbidopa (Duodopa) hefst. Levodopa/carbidopa (Duodopa) má gefa samhliða þeim skammti af MAO hemli með sértækni fyrir MAO af tegund B (t.d. selegilin HCL).

Vegna þess að levodopa getur virkjað illkynja sortuæxli má ekki nota levodopa/carbidopa (Duodopa) hjá sjúklingum með ógreindar grunsamlegar meinsemdir í húð eða sögu um sortuæxli.

## Árangur

Verkun Duodopa var staðfest í tveimur 3. stigs rannsóknum með sama sniði sem stóðu yfir í 12 vikur og voru fjölsetra, slembaðar, tvíblindar með tvílyfleysu, virkum samanburði, samhliðahópum og gerðar voru til að meta verkun og öryggi og þolanleika meðferðar með Duodopa samanborið við levodopa/carbidopa 100/25 mg töflur. Þátttakendur í rannsóknunum voru 71 sjúklingur með langt gengna Parkinsonsveiki sem svöruðu meðferð með levodopa og með þrálátar sveiflur í hreyfingum þrátt fyrir að meðferð með levodopa, carbidopa til inntöku og öðrum fánlegum lyfjum við Parkinsonsveiki væri hagað eins vel og hægt væri.

Niðurstöður þessara tveggja rannsókna voru sameinaðar og gerð var ein greining.

Aðalendapunktur verkunar, breyting á stöðluðum (normalized) „off-tíma“ (frá grunnlínu til endapunktur) á grundvelli upplýsinga úr dagbókum fyrir sjúklinga með Parkinsonsveiki (Parkinson's Disease Diary©) þar sem notast var við síðasta mat sem fór fram, sýndi tölfræðilega marktækan meðalmun minnstu kvaðrata sem var Duodopa-meðferðarhópnum í hag (sjá töflu 1).

**Tafla 1. Breyting frá grunnlínu að endapunkti á „off-tíma“ og „on-tíma“ án íþyngjandi hreyfitruflana**

Meðferðarhópur	Fjöldi	Meðaltal við grunnlínu (SE) (klst.)	Endapunktur (SD) (klst.)	Meðalbreyting minnstu kvaðrata (SE) (klst.)	Meðalmunur minnstu kvaðrata (SE) (klst.)	<i>P gildi</i>
<b>Aðalendapunktur</b>						
<b>„off-tíma“</b>						
Virkur samanburður <sup>a</sup>	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
<b>Aukaendapunktur</b>						
<b>„on-tíma“ án íþyngjandi hreyfitruflana</b>						
Virkur samanburður	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 = standard deviation = staðalfrávik; SE = standard error = staðalskekkja

<sup>a</sup> Virkur samanburður, levodópa/karbidópa 100/25 mg töflur til inntöku

Greining á öðrum aukapunkti verkunar, samkvæmt stigskiptu prófunarferli, sýndi tölfræðilega marktækar niðurstöður varðandi Duodopa samanborið við levodopa/carbidopa til inntöku með tilliti til heildarniðurstaðna spurningalista um lífsgæði hjá fólki með Parkinsonsveiki (Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)), skori klíníks heildarmats (Clinical Global Impression (CGI-I) score), og skori á II. hluta sameinaðs mælikvarða á framgangi Parkinsonsveiki (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part II score) (athafnir daglegs lífs). Heildarskor á PDQ-39 lækkuðu um 10,9 stig eftir 12 vikur. Annar aukaendapunktur, skor í III. hluta UPDRS, heildarstig á mælikvarða á heilsutengdum lífsgæðum (EQ-5D) heildarstig, og heildarskor á mælikvarða á byrði umönnunaraðila (Zarit burden interview (ZBI)), var ekki tölfræðilega marktækt samkvæmt stigskiptu prófunarferli.

## Aukaverkanir

Lyfjatengdar aukaverkanir sem koma oft fram við notkun Duodopa-kerfisins eru m.a. ógleði og hreyfitruflanir.

Aukaverkanir sem tengjast búnaði og aðgerð sem koma oft fyrir í tengslum við Duodopa-kerfið eru m.a. kviðverkur, fylgikvillar innsetningar búnaðar, ofholdgun, roði á skurðsvæði, sýking í skurðsári eftir aðgerð, útferð eftir aðgerð, verkur í aðgerð og viðbrögð á aðgerðarstað.

Flestar aukaverkanir komu fram á fyrstu 28 dögum. *Sjá nánar í sérlyfjaskrá.*

## Skammtar og lyfjagjöf

Levodopa/carbidopa (Duodopa) er hlaup fyrir samfellda gjöf í þarma. Við langtímagjöf á að gefa hlaupið með færanlegri dælu beint í skeifugörn eða efri hluta ásgarnar í varanlegri slöngu. Útbúa á kviðarholsop og aðlaga skammta í samráði við sérfræðinga í taugalækningum.

Heildardagsskammtur af levodopa/carbidopa (Duodopa) samanstendur af þremur skömmtum sem eru aðlagðir einstaklingsbundið: Skammtur að morgni, samfelldur viðhaldsskammtur og aukaskammtar sem gefnir eru á um það bil 16 klst. tímabili. Levodopa/carbidopa (Duodopa) má gefa að næturlagi til viðbótar við gjöf á daginn ef það er réttlætlegt læknisfræðilega séð. Morgunskammtur er venjulega 5-10 ml, jafngildi 100-200 mg af levodopa.

Heildarmorgunskammtur á ekki að fara yfir 15 ml (300 mg af levodopa).

Viðhaldsskammtur á að vera á bilinu 1-10 ml/klst. (20-200 mg af levodopa/klst.), oftast er hann 2-6 ml/klst. (40-120 mg af levodopa/klst.). Ráðlagður hámarksdagsskammtur er 200 ml. *Sjá nánar í sérlyfjaskrá.*

## Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómar, fænimat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt í 12 mánuði. Þurfi sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar sem árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir. Ágreiningi varðandi afgreiðslu umsóknar skal vísað til framkvæmdastjóra lækninga Landspítalans, til endanlegs úrskurðar.

## Höfundur og ábyrgðarmaður

Sérfræðingar í taugalækningum á LSH.

Þessar leiðbeiningar voru samdar í nóvember 2018 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrr ef ástæða þykir til.