

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Produodopa 240 mg/ml + 12 mg/ml oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 240 mg foslevodopa en 12 mg foscarbidopa.  
10 ml bevat 2400 mg foslevodopa en 120 mg foscarbidopa.

Foslevodopa en foscarbidopa zijn prodrugs overeenkomend met ongeveer 170 mg levodopa en 9 mg carbidopa per 1 ml.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect

Produodopa bevat ongeveer 1,84 mmol (42,4 mg) natrium per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie (infusie).

Produodopa is een heldere tot licht opaalachtige oplossing in een glazen injectieflacon. De oplossing moet vrij zijn van deeltjes. Produodopa kan variëren van kleurloos tot geel tot bruin en kan een paarse of rode tint hebben. Kleurvariaties zijn te verwachten en hebben geen invloed op de productkwaliteit. De oplossing kan donkerder worden na het doorprikken van de stop van de injectieflacon of wanneer het zich in de spuit bevindt.

De pH is ongeveer 7,4. Osmolaliteit is ongeveer 2200 tot 2500 mOsmol/kg, maar kan oplopen tot 2700 mOsmol/kg.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van gevorderde levodopa-responsieve ziekte van Parkinson met ernstige motorische fluctuaties en hyperkinesie of dyskinesie wanneer andere beschikbare combinaties van geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson geen bevredigend resultaat gegeven hebben.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Produodopa wordt toegediend als een continue subcutane infusie, 24 uur per dag.

De aanbevolen startsnellheid van de infusie met Produodopa wordt bepaald door het omrekenen van de levodopa-inname overdag naar levodopa-equivalenten (LE) en deze vervolgens te verhogen om rekening te houden met 24-uurstoediening (zie Aanvang van de behandeling). De dosis mag worden aangepast om een klinische respons te bereiken die de functionele 'On'-tijd maximaliseert, en het aantal en de duur van 'Off'-episoden en 'On'-episoden met beperkende dyskinesie minimaliseert. De

maximaal aanbevolen dagelijkse dosis foslevodopa is 6000 mg (of 25 ml Produodopa per dag, overeenkomend met ongeveer 4260 mg levodopa per dag).

Produodopa vervangt geneesmiddelen die levodopa bevatten en catechol-O-methyltransferase (COMT)-remmers. Indien nodig, kunnen gelijktijdig andere klassen geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson worden gebruikt.

#### Aanvang van de behandeling

Patiënten die zijn geselecteerd voor behandeling met Produodopa moeten in staat zijn om het toedieningssysteem zelf of met hulp van een zorgverlener te begrijpen en te gebruiken.

Patiënten moeten, voordat de behandeling met Produodopa wordt gestart en zo nodig daarna, worden getraind in het juiste gebruik van Produodopa en het toedieningssysteem (zie Wijze van toediening).

Er zijn drie stappen nodig om de behandeling met Produodopa te starten.

- Stap 1: bereken de LE op basis van de levodopa bevattende geneesmiddelen die worden gebruikt gedurende de tijd dat de patiënt wakker is.
- Stap 2: bepaal de infusiesnelheid per uur van Produodopa.
- Stap 3: bepaal het volume van de laaddosis.

Stap 1: bereken de LE op basis van de levodopa bevattende geneesmiddelen die worden gebruikt gedurende de tijd dat de patiënt wakker is .

De hoeveelheid levodopa van alle levodopa bevattende preparaten die worden gebruikt gedurende de tijd dat de patiënt wakker is (meestal 16 uur/dag) moet worden omgerekend naar LE met de juiste vermenigvuldigingsfactor uit tabel 1 en vervolgens worden opgeteld. Gebruik voor deze berekening alleen levodopa en COMT-remmers. Neem in deze berekening geen noodmedicatie met levodopa of andere geneesmiddelen of behandelingen tegen Parkinson op, noch geneesmiddelen die buiten de tijd dat de patiënt wakker is worden ingenomen (bijv. nachtdosering). Als binnen een periode van 24 uur COMT-remmers worden ingenomen, moet, onafhankelijk van de dosering van de COMT-remmer, een correctiefactor worden toegepast op de som van de LE, zoals weergegeven in tabel 1.

**Tabel 1. De levodopa-equivalenten (LE) berekenen**

Levodopapreparaat	Vermenigvuldigingsfactor dosis
Directe afgifte, waaronder enterale suspensie	1
Vertraagde afgifte, gereguleerde afgifte of verlengde afgifte <sup>a</sup>	0,75
Als een COMT-remmer wordt gebruikt, vermenigvuldig de som van de hierboven berekende LE dan met <b>1,33<sup>a</sup></b>	
<sup>a</sup> Levodopa in gecombineerde preparaten met LD/CD/COMT-remmers telt als directe afgifte en moet worden opgeteld bij de LE van alle andere levodopa-bronnen voordat de som wordt vermenigvuldigd met de correctiefactor voor COMT-remmers (d.w.z. pas de COMT-correctiefactor niet toe op enkelvoudige LE). CD = carbidopa; LD = levodopa; COMT = catechol-O-methyltransferase; LE = levodopa-equivalenten.	

Stap 2: bepaal de infusiesnelheid per uur van Produodopa.

Raadpleeg tabel 2 voor voorgestelde startsnelheden voor infusie met Produodopa op basis van de LE die in stap 1 is berekend.

De infusiesnelheid per uur voor Produodopa in tabel 2 is gebaseerd op de LE-inname van een patiënt tijdens een typische tijd dat de patiënt wakker is van 16 uur (LE<sub>16</sub>).

Als de LE die in stap 1 is bepaald is gebaseerd op een tijd dat de patiënt wakker is van meer of minder dan 16 uur, moet de LE worden omgerekend naar een periode van 16 uur. Neem voor het omrekenen naar een periode van 16 uur de LE die in stap 1 is berekend, deel deze door het aantal uur dat de patiënt meestal wakker is en vermenigvuldig dit getal met 16. Raadpleeg vervolgens tabel 2 voor de voorgestelde startsnelheid voor infusie met Produodopa. Een alternatief is de startsnelheid per uur voor infusie berekenen met de formule die in tabel 2 wordt gegeven, waarbij X het aantal uren is gedurende de tijd dat de patiënt wakker is per dag.

De infusiesnelheid per uur die in deze stap is bepaald, moet worden ingevoerd als de basale infusiesnelheid bij het programmeren van de pomp (raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de pomp voor meer informatie).

**Tabel 2. Voorgestelde startsnelheid per uur voor infusie met Produodopa**

<b>LE<sub>16</sub> (LE van alle orale LD bevattende geneesmiddelen die worden ingenomen tijdens een waaktijd van 16 uur (mg))</b>	<b>Voorgestelde startsnelheid per uur voor infusie met Produodopa (ml/u)<sup>a</sup> toegediend gedurende 24 uur</b>
< 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
1000-1099	0,34-0,37
1100-1199	0,37-0,40
1200-1299	0,40-0,44
1300-1399	0,44-0,47
1400-1499	0,47-0,51
1500-1599	0,51-0,54
1600-1699	0,54-0,57
1700-1799	0,57-0,61
1800-1899	0,61-0,64
1900-1999	0,64-0,68
2000-2099	0,68-0,71
2100-2199	0,71-0,74
2200-2299	0,74-0,78
2300-2399	0,78-0,81
2400-2499	0,81-0,84
2500-2599	0,84-0,88
2600-2699	0,88-0,91
2700-2799	0,91-0,94
2800-2899	0,94-0,98
2900-2999	0,98-1,01
<b>LE<sub>16</sub> (LE van alle orale LD bevattende geneesmiddelen die worden ingenomen tijdens een waaktijd van 16 uur (mg))</b>	<b>Voorgestelde startsnelheid per uur voor infusie met Produodopa (ml/u)<sup>a</sup> toegediend gedurende 24 uur</b>

LE <sub>16</sub> (LE van alle orale LD bevattende geneesmiddelen die worden ingenomen tijdens een waaktijd van 16 uur (mg))	Voorgestelde startsnelheid per uur voor infusie met Produodopa (ml/u) <sup>a</sup> toegediend gedurende 24 uur
3000-3099	1,01-1,04
> 3100	1,04

<sup>a</sup> De infusiesnelheid per uur kan worden berekend met de volgende formule, waarbij X het aantal uren gedurende de tijd dat de patiënt wakker is dat wordt gebruikt om de LE te bepalen (bijv. X=16 in de tabel hierboven).

Infusiesnelheid per uur (ml/u) =  $[(LE \cdot 0,92 \cdot 1,41) / 240] / X$

Aannames om te komen tot de 'voorgestelde startsnelheid per uur voor infusie met Produodopa':

- De totale dagelijkse LE gedurende 16 uur worden verhoogd met 50% om rekening te houden met 24-uurstoediening
- Subcutane foslevodopa heeft een 8% hogere biologische beschikbaarheid dan enteraal geabsorbeerde levodopa
- De verhouding van de molecuulmassa tussen foslevodopa en levodopa is 1,41:1
- Eén milliliter Produodopa bevat 240 mg foslevodopa en 12 mg foscarbidopa
- De meeste patiënten met de ziekte van Parkinson worden behandeld met orale geneesmiddelen tegen Parkinson gedurende de tijd dat de patiënt wakker is (behandelperiode meestal 16 uur/dag); nadat de vereiste hoeveelheid foslevodopa gedurende de periode van 16 uur is berekend, wordt deze gedeeld door 240 mg om het aantal milliliter te bepalen dat nodig is gedurende de periode van 16 uur, en vervolgens verdeeld over 16 uur om de infusiesnelheid per uur te bepalen

LE = levodopa-equivalenten; LD = levodopa.

Stap 3: bepaal het volume van de laaddosis.

Direct voorafgaand aan de start van de infusie per uur kan een laaddosis worden toegediend om snel controle van symptomen te verkrijgen wanneer de behandeling met Produodopa wordt gestart in een 'off'-toestand (of wanneer de pomp langer dan 3 uur uitgeschakeld is geweest). Laaddosissen kunnen worden toegediend via de pomp of via orale carbidopa-levodopa-tabletten met directe afgifte.

In tabel 3 staat het aanbevolen laaddosisvolume (ml) Produodopa dat op de pomp moet worden geprogrammeerd (raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de pomp voor meer informatie) en de overeenkomende hoeveelheid levodopa met directe afgifte (mg), onafhankelijk van de perifere DOPA-decarboxylaseremmer (bijv. carbidopa, benserazide) die gelijktijdig wordt toegediend.

**Tabel 3. Bepaling van het Produodopa-volume dat wordt aanbevolen voor de laaddosis**

Aanbevolen laaddosisvolume (ml) om op de pomp te programmeren	Geschatte overeenkomende hoeveelheid levodopa (mg)
0,6	100
0,9-1,2	150-200
1,5-1,8	250-300
2,0	350

0,1 ml Produodopa bevat 24 mg foslevodopa (overeenkomend met ongeveer 17 mg levodopa). De pomp is in staat om een laaddosis toe te dienen die varieert van 0,1 ml tot maximaal 3,0 ml in stappen van 0,1 ml.

## Optimalisatie en onderhoud

De professionele zorgverlener kan de startsnellheid per uur voor infusie zodanig aanpassen dat een optimale klinische respons voor de patiënt wordt bereikt. Het infuus moet continu met de snelheid per uur worden toegediend gedurende de infusieperiode van 24 uur. Als dat wenselijk is kan de professionele zorgverlener 2 alternatieve infusiesnelheden per uur programmeren en inschakelen (laag/hoog). Alle infusiesnelheden kunnen worden aangepast in stappen van 0,01 ml/u (wat overeenkomt met ongeveer 1,7 mg levodopa/uur) en mogen niet hoger zijn dan 1,04 ml/u (of ongeveer 4260 mg levodopa per dag [6000 mg foslevodopa per dag]). De pomp beschikt over beveiligde toegang tot dosisconfiguratie om te voorkomen dat patiënten wijzigingen aanbrengen in hun vooraf geprogrammeerde stroomsnelheden of de functie Extra dosis.

Produodopa kan alleen worden ingenomen of indien nodig met andere gelijktijdige geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson, op basis van het oordeel van de professionele zorgverlener. Tijdens de infusie met Produodopa kan een vermindering van andere gelijktijdige geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson worden overwogen, gevolgd door een aanpassing van de dosis Produodopa. Gelijktijdig gebruik van Produodopa met andere levodopa bevattende geneesmiddelen of geneesmiddelen die het synaptische dopaminegehalte sterk beïnvloeden (zoals COMT-remmers) is niet onderzocht.

## Alternatieve stroomsnelheid

Op de pomp kunnen ook 2 alternatieve infusiesnelheden worden geprogrammeerd die de patiënt kan gebruiken (laag/hoog). De alternatieve infusiesnelheden moeten vooraf worden geprogrammeerd en ingeschakeld door de professionele zorgverlener en kunnen door patiënten worden geselecteerd op basis van veranderingen in de functionele behoefte, bijv. dosis 's nachts verlagen of de dosis verhogen tijdens langdurige intensieve activiteit (raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de pomp voor meer informatie).

## Extra dosissen

Als deze optie is ingeschakeld door de professionele zorgverlener, kunnen patiënten zelf een extra dosis toedienen voor het beheersen van acute 'Off'-symptomen die tijdens continue infusie optreden. Voor het extra dosisvolume kan worden gekozen uit 5 opties (zie tabel 4). De functie Extra dosis is beperkt tot maximaal 1 extra dosis per uur. Als de patiënt 5 of meer extra dosissen gebruikt tijdens de behandelperiode van 24 uur/dag, moet een herziening van de basale infusiesnelheid worden overwogen. De mogelijkheid om deze functie in te schakelen en de minimale tijd die is vereist tussen extra dosissen wordt bepaald door de professionele zorgverlener. Dit kan niet worden aangepast door de patiënt (raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de pomp voor meer informatie over het programmeren van de functie Extra dosis).

**Tabel 4. Optie Extra dosis voor Produodopa**

<b>Volume Produodopa (ml)</b>	<b>Levodopa-equivalenten (mg)</b>
0,10	17
0,15	25,5
0,20	34
0,25	42,5
0,30	51

## Wijze van toediening

Produodopa wordt subcutaan toegediend, bij voorkeur in de buik. Een gebied met een straal van 5 cm rond de navel moet worden vermeden. Gebruik een aseptische techniek bij het bereiden en toedienen van dit product. De infuusset (canule) mag maximaal 3 dagen blijven zitten wanneer de medicatie continu wordt geïnfundeerd. Wissel ten minste elke 3 dagen van infuusplaats en gebruik dan een nieuwe infuusset. Aanbevolen wordt een nieuwe infuusplaats te kiezen op ten minste 2,5 cm afstand

van plaatsen die in de voorgaande 12 dagen zijn gebruikt. Produodopa mag niet worden geïnfundeed in gebieden die gevoelig, gekneusd of rood zijn of die hard aanvoelen. Voor toediening van Produodopa mag alleen de Vyafuser-pomp worden gebruikt (raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de pomp voor meer informatie) in combinatie met steriele infuuseronderdelen voor eenmalig gebruik (spuit, infuusset en injectieflaconadapter) die hiervoor geschikt zijn. Patiënten moeten worden getraind in het juiste gebruik van Produodopa en het toedieningssysteem (pomp, injectieflacon met oplossing, injectieflaconadapter, spuit, infuusset, draagaccessoire, oplaadbare batterij en oplader) vóór de start van de behandeling met Produodopa en zo nodig daarna.

Bij een farmacokinetisch cross-overonderzoek heeft toediening van Produodopa via de arm en het bovenbeen geleid tot een bijna equivalente blootstelling als bij toediening via de buik (zie rubriek 5.2 Absorptie). De veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn van toediening via de arm en het bovenbeen zijn niet beoordeeld.

Het geneesmiddel moet worden bewaard en gehanteerd zoals beschreven in rubriek 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren. De injectieflacons met geneesmiddel zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Nadat de inhoud van een injectieflacon is overgebracht in de spuit, moet de inhoud van de spuit binnen 24 uur worden toegediend. Gebruikte injectieflacons en spuitnaden met geneesmiddel moeten worden verwijderd overeenkomstig lokale voorschriften. Spuiten moeten worden verwijderd, zelfs als ze overgebleven product bevatten, volgens de instructies van de professionele zorgverlener (zie rubriek 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen).

#### Onderbreken van behandeling

Plotselinge onderbreking of snelle dosisverlaging van Produodopa, zonder toediening van alternatieve dopaminerge behandeling, moet over het algemeen worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Produodopa kan voor korte perioden worden onderbroken zonder verdere maatregelen, bijvoorbeeld wanneer de patiënt een douche neemt. Bij onderbrekingen langer dan 1 uur moet een nieuwe infuusset (slang en canule) worden gebruikt en van infuusplaats worden gewisseld. Als de infusie langer dan 3 uur is onderbroken, kan de patiënt ook zelf een laaddosis toedienen, als deze optie is ingeschakeld door de professionele zorgverlener, om snel de symptomen weer onder controle te krijgen.

Als behandeling met Produodopa langdurig (> 24 uur) is onderbroken of permanent is beëindigd, moet de professionele zorgverlener bepalen welke alternatieve dopaminerge behandeling geschikt is (bijv. orale levodopa/carbidopa). Behandeling met Produodopa kan op elk moment worden hervat, waarbij dezelfde instructies moeten worden gevolgd als voor het starten van Produodopa (zie rubriek 4.2 Aanvang van de behandeling).

#### Speciale patiëntengroepen

De farmacokinetiek van Produodopa is niet beoordeeld bij speciale patiëntengroepen. Produodopa wordt gebruikt bij patiënten met de ziekte van Parkinson die al een stabiele dosis orale levodopa gebruiken. Verschillen in blootstelling worden niet als klinisch significant beschouwd omdat Produodopa is geoptimaliseerd wanneer patiënten met de behandeling starten. Covariate effecten hebben daarom naar verwachting geen invloed op de klinische werkzaamheid of veiligheid. Zie rubriek 5.2 voor meer informatie over de farmacokinetiek van levodopa en carbidopa in speciale patiëntengroepen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Voor Produodopa geldt een contra-indicatie bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- nauwe-kamerhoekglaucoom
- ernstig hartfalen

- acute beroerte
- ernstige hartaritmie
- niet-selectieve MAO-remmers en selectieve MAO type A-remmers zijn gecontra-indiceerd voor gebruik in combinatie met Produodopa. Met deze remmers moet minstens twee weken vóór de behandeling met Produodopa worden gestopt. Produodopa 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 geneesmiddelen met adrenerge werking gecontra-indiceerd zijn, bijvoorbeeld feochromocytoom, hyperthyroïdie en syndroom van Cushing.

Omdat levodopa maligne melanoom kan activeren, mag Produodopa niet worden gebruikt bij patiënten met verdachte, ongediagnosticeerde huidlaesies of een voorgeschiedenis van melanoom.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor Produodopa

##### Diverse waarschuwingen en voorzorgen hieronder zijn generiek voor levodopa en daarom ook voor Produodopa.

- Produodopa wordt niet aanbevolen voor de behandeling van medicamenteuze extrapiramidale reacties.
- Produodopa moet met veel voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met ernstige cardiovasculaire of pulmonaire ziekten, bronchiale astma, renale, hepatische, of endocriene aandoeningen, of een voorgeschiedenis van maagzweren of convulsies.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct die residuele atriale nodale of ventriculaire aritmieën hebben, moeten zeer nauwkeurig gevolgd worden tijdens de periode van initiële dosisoptimalisering.
- Alle patiënten die worden behandeld met Produodopa moeten zorgvuldig worden gemonitord op mentale veranderingen, depressie met zelfmoordneigingen en andere ernstige mentale veranderingen. Patiënten met een psychose, nu of in het verleden, moeten met voorzichtigheid worden behandeld. Hallucinaties kunnen frequenter optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen die levodopa bevatten, waaronder Produodopa. Herziening van de behandeling wordt aanbevolen als dergelijke symptomen zich ontwikkelen.
- Gelijktijdige toediening van antipsychotica met dopamine-receptor-blokkerende eigenschappen, in het bijzonder D2-receptorantagonisten, moet met voorzichtigheid worden uitgevoerd, en de patiënt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op verlies van het antiparkinson-effect of verslechtering van de symptomen van de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.5).
- Produodopa mag voorzichtig toegediend worden aan patiënten met chronische open-kamerhoekglaucoom indien de intraoculaire druk goed onder controle is en regelmatig zorgvuldig gecontroleerd wordt tijdens de behandeling.
- Produodopa kan orthostatische hypotensie veroorzaken. Daarom moet Produodopa voorzichtig gegeven worden aan patiënten die reeds andere geneesmiddelen nemen die orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5).
- Levodopa wordt geassocieerd met slaperigheid overdag en episodes van plotselinge slaap bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines (zie rubriek 4.7).
- Een symptoomcomplex dat lijkt op het neuroleptisch maligne syndroom (NMS), met inbegrip van spierrigiditeit, verhoogde lichaamstemperatuur, mentale veranderingen (bijvoorbeeld agitatie, verwarring, coma) en verhoogde serum creatinefosfokinase, werd gemeld wanneer antiparkinson-geneesmiddelen plots gestaakt werden. Rabdomyolyse als gevolg van NMS of ernstige dyskinesieën werden zelden gezien bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Daarom moeten patiënten nauwkeurig geobserveerd worden wanneer de dosis van de levodopa/carbidopa-combinatie plots verminderd of stopgezet wordt, in het bijzonder wanneer de patiënt antipsychotica krijgt. Noch NMS, noch rabdomyolyse werd gemeld in combinatie met Produodopa.

- Patiënten dienen regelmatig gemonitord te worden op de ontwikkeling van impulsbeheersingsstoornissen. Patiënten en verzorgers moeten er op worden gewezen dat gedragssymptomen van impulsbeheersingsstoornissen, waaronder gokverslaving, verhoogd libido en hyperseksualiteit, dwangmatig uitgeven of aankopen doen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen voorkomen bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen die levodopa bevatten, inclusief Produodopa. 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 veroorzaakt werd door Parkinson of andere factoren, zoals geneesmiddelen die werden gebruikt voor de behandeling van Parkinson. Daarom wordt patiënten en zorgverleners geadviseerd om regelmatig te controleren op melanomen bij het gebruik van Produodopa onafhankelijk van de indicatie. Idealiter zou periodiek huidonderzoek uitgevoerd moeten worden door hiervoor gekwalificeerde personen (bijv. dermatologen).
- Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavingsstoornis die leidt tot overmatig gebruik van het geneesmiddel en die werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met carbidopa/levodopa. Vóór aanvang van de behandeling, moeten patiënten en zorgverleners worden gewaarschuwd voor het mogelijke risico op het ontwikkelen van DDS.
- Mogelijk moet de dosis Produodopa worden verlaagd om door levodopa geïnduceerde dyskinesieën te voorkomen.
- Periodieke evaluatie van de hepatische, hematopoëtische, cardiovasculaire en nierfuncties is aanbevolen tijdens langdurige behandeling met Produodopa.
- Produodopa bevat hydrazine, een afbraakproduct van foscarbidopa, dat genotoxisch en waarschijnlijk carcinogeen is. De mediane dagelijkse dosis Produodopa bedraagt ongeveer 2541 mg/dag foslevodopa en 127 mg/dag foscarbidopa. De maximaal aanbevolen dagelijkse dosis bedraagt 6000 mg foslevodopa en 300 mg foscarbidopa. Dit omvat een mediane blootstelling aan hydrazine tot 0,2 mg/dag, met een maximum van 0,5 mg/dag. De klinische betekenis van deze blootstelling aan hydrazine is niet bekend.
- Een verminderd vermogen om het toedieningssysteem te hanteren kan leiden tot complicaties. Bij deze patiënten dient een verzorger (bijvoorbeeld een verpleegkundige of naast familielid) de patiënt te assisteren.
- Een plotse of geleidelijke verslechtering van de bradykinesie kan wijzen op een obstructie van het systeem om welke reden dan ook en moet worden onderzocht.
- Polyneuropathie werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met geneesmiddelen die levodopa/carbidopa bevatten. Beoordeel patiënten op een voorgeschiedenis of tekenen van polyneuropathie en bekende risicofactoren voordat wordt gestart met de behandeling en periodiek daarna.
- Voorvallen op de infuusplaats (zie rubriek 4.8) zijn gemeld bij patiënten die Produodopa kregen. Het toepassen van aseptische technieken bij het gebruik van dit geneesmiddel en frequente wisseling van de infuusplaats worden aanbevolen om het risico te verlagen. In klinische studies trad bij weinig patiënten met een reactie op de infuusplaats ook infectie van de infuusplaats op. Zorgvuldige controle op ernstige reacties op de infuusplaats en infecties van de infuusplaats wordt daarom aanbevolen.

#### Produodopa bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 42,2 mg (ongeveer 1,84 mmol) natrium per ml, overeenkomend met 2,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname. De maximale dosis van dit geneesmiddel bedraagt 54% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname.

Produodopa bevat veel natrium. Hiermee moet rekening worden gehouden, vooral bij patiënten op een natriumarm dieet.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**



Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Produodopa. De volgende interacties zijn bekend van de generieke combinatie van levodopa/carbidopa.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Produodopa en de volgende geneesmiddelen:

#### Antihypertensiva

Symptomatische orthostatische hypotensie deed zich voor wanneer combinaties van levodopa en een decarboxylaseremmer werden toegevoegd aan de behandeling van patiënten die reeds antihypertensiva toegediend kregen. Een dosisaanpassing van het antihypertensieve geneesmiddel kan nodig zijn.

#### Antidepressiva

Er werden zelden bijwerkingen gemeld, met inbegrip van hypertensie en dyskinesie, als gevolg van gelijktijdige toediening van tricyclische antidepressiva (bijv. amoxapine en trimipramine) en carbidopa/levodopapreparaten.

#### COMT-remmers (bijv. tolcapon, entacapon, opicapon)

Gelijktijdig gebruik van COMT (catechol-O-methyltransferase)-remmers en Produodopa kan de biologische beschikbaarheid van levodopa verhogen. Mogelijk moet de dosis Produodopa worden aangepast.

#### Overige geneesmiddelen

Dopamine-receptorantagonisten (sommige antipsychotica, bijv. fenothiazine, butyrofenonen en risperidon, en anti-emetica, bijv. metoclopramide), benzodiazepines, isoniazide, fenytoïne en papaverine kunnen het therapeutisch effect van levodopa verminderen. Patiënten die deze geneesmiddelen innemen in combinatie met Produodopa moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op verlies van therapeutische respons.

MAO-remmers zijn gecontra-indiceerd bij patiënten die Produodopa gebruiken, met uitzondering van selectieve MAO-B-remmers (bijvoorbeeld selegiline HCl). Het kan nodig zijn de dosis Produodopa te verlagen wanneer een MAO-remmer selectief voor type B wordt toegevoegd.

Gelijktijdig gebruik van selegiline en levodopa/carbidopa werd geassocieerd met ernstige orthostatische hypotensie.

Amantadine heeft een synergistisch effect met levodopa en kan levodopa gerelateerde bijwerkingen verhogen. Een aanpassing van de Produodopa-dosis kan nodig zijn.

Sympathomimetica (bijv. adrenerge geneesmiddelen waaronder salbutamol, fenylefrine, isoprenaline, dobutamine) kunnen levodopa gerelateerde cardiovasculaire bijwerkingen verhogen.

Foscarbidopa is geïdentificeerd als mogelijke inductor van CYP1A2 in vitro. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Produodopa in combinatie met gevoelige CYP1A2-substraten (bijv. fluvoxamine, clozapine, cafeïne, theofylline, duloxetine en melatonine). Er zijn geen klinische studies naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd om de relevantie van deze bevinding te beoordelen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Produodopa bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met levodopa en carbidopa is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Produodopa wordt afgeraden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, tenzij de voordelen voor de moeder groter zijn dan de potentiële risico's voor de foetus.

#### Borstvoeding

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

Het is niet bekend of carbidopa of bijbehorende metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit dierstudies is gebleken dat carbidopa wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Er is onvoldoende informatie beschikbaar over de effecten van Produodopa of bijbehorende metabolieten in pasgeborenen/zuigelingen. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens een behandeling met Produodopa.

#### Vruchtbaarheid

Bij reproductieonderzoeken zijn geen effecten waargenomen op de vruchtbaarheid van ratten die levodopa/carbidopa kregen.

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

Produodopa 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 bedienen van machines. Patiënten die worden behandeld met Produodopa en die last hebben van slaperigheid overdag en/of episodes van plotselinge slaap, mogen niet autorijden of activiteiten ondernemen waarbij zij door verminderde alertheid zelf, of andere personen, risico lopen op ernstige verwondingen of overlijden (bijv. bedienen van machines) zolang deze terugkerende episodes en slaperigheid niet verdwenen zijn (zie ook rubriek 4.4).

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen ( $\geq 10\%$ ) die in alle fase 3-onderzoeken zijn gemeld bij patiënten die werden blootgesteld aan Produodopa, waren voorvallen op de infuusplaats (infuusplaatserythem, cellulitis op de infuusplaats, nodule op de infuusplaats, pijn op de infuusplaats, oedeem op de infuusplaats, reactie op de infuusplaats en infectie van de infuusplaats), hallucinatie, vallen en angst.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die in alle fase 3-onderzoeken zijn gemeld bij patiënten die werden blootgesteld aan Produodopa (379 patiënten met een blootstelling van in totaal 414,3 persoonjaren, 230 proefpersonen blootgesteld gedurende  $\geq 6$  maanden, 204 proefpersonen blootgesteld gedurende  $\geq 12$  maanden) of gegevens over Duodopa intestinale gel op basis van frequentie van optreden tijdens de behandeling, onafhankelijk van toegewezen causaliteit worden weergegeven in tabel 5 volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen. De frequenties van bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) of zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 5. Lijst van bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
-----------------------------	-------------------	---------------------

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Cellulitis op de infuusplaats Infectie van de infuusplaats Urinerweginfecties <sup>b</sup>
	Vaak <sup>a</sup>	Abces op de infuusplaats
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie <sup>b</sup>
	Soms	Leukopenie <sup>b</sup> Trombocytopenie <sup>b</sup>
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactische reactie <sup>b,e</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Angst Depressie Hallucinatie <sup>c</sup>
	Vaak	Abnormale dromen <sup>b</sup> Agitatie <sup>b</sup> Verwarde toestand Wanen Impulsbeheersingsstoornissen Slapeloosheid Paranoia Psychotische stoornis Slaapaanvallen <sup>b</sup> Slaapaandoening <sup>b</sup> Suïcidale neiging
	Soms	Geslaagde zelfmoord <sup>b</sup> Dementie <sup>b</sup> Desoriëntatie <sup>b</sup> Dopaminedysregulatiesyndroom Euforische stemming <sup>b</sup> Angst <sup>b</sup> Verhoogd libido <sup>b</sup> Nachtmerrie <sup>b</sup> Poging tot zelfmoord <sup>b</sup>
	Zelden	Abnormaal denken <sup>b</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Cognitieve aandoening Duizeligheid Orthostatische duizeligheid Dyskinesie Dystonie Hoofdpijn Hypo-esthesie On/Off fenomeen Paresthesie Polyneuropathie <sup>d</sup> Slaperigheid Syncope Tremor <sup>b</sup>
	Soms	Ataxie <sup>b</sup> Convulsie <sup>b</sup> Gangstoornis <sup>b</sup>

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Oogaandoeningen	Soms	Gesloten-kamerhoekglaucoomb <sup>b</sup> Blefarospasme <sup>b</sup> Diplopie <sup>b</sup> Optische ischemische neuropathie <sup>b</sup> Wazig zien <sup>b</sup>
Hartaandoeningen	Vaak	Onregelmatige hartslag <sup>b</sup>
	Soms	Hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie Hypotensie Orthostatische hypotensie
	Soms	Flebitis <sup>b</sup>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu Orofaryngeale pijn <sup>b</sup>
	Soms	Dysfonie <sup>b</sup>
	Zelden	Afwijkende ademhaling <sup>b</sup>
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Opgezette buik <sup>b</sup> Buikpijn Constipatie Diarree Droge mond Dysgeusie <sup>b</sup> Dyspepsie <sup>b</sup> Dysfagie <sup>b</sup> Flatulentie <sup>b</sup> Misselijkheid Braken
	Soms	Speekselvloed <sup>b</sup>
	Zelden	Bruxisme <sup>b</sup> Speekselverkleuring <sup>b</sup> Glossodynie <sup>b</sup> Hikken <sup>b</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Contactdermatitis <sup>b</sup> Hyperhidrose <sup>b</sup> Pruritus Huiduitslag
	Soms	Alopecia <sup>b</sup> Erytheem <sup>b</sup> Urticaria <sup>b</sup>
	Zelden	Zweetverkleuring <sup>b</sup> Maligne melanoom <sup>b</sup>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Spierspasmen Nekpijn <sup>b</sup>
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urine-incontinentie Urineretentie
	Soms	Chromaturie <sup>b</sup>
	Zelden	Priapisme <sup>b</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Infuusplaatserytheem Infuusplaatsreactie Nodule op de infuusplaats Oedeem op de infuusplaats Pijn op de infuusplaats

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
	Vaak <sup>a</sup>	Asthenie Vermoeidheid Blauwe plek op de infuusplaats Exfoliatie van de infuusplaats Extravasatie op de infuusplaats Hematoom op de infuusplaats Hemorragie op de infuusplaats Induratie van de infuusplaats Ontsteking van de infuusplaats Irritatie van de infuusplaats Gezwel op de infuusplaats Papel op de infuusplaats Pruritis op de infuusplaats Huiduitslag op de infuusplaats Zwelling van de infuusplaats Malaise Perifeer oedeem Pijn <sup>b</sup>
	Soms	Pijn op de borst <sup>b</sup>
Onderzoeken	Vaak	Aminozuurspiegel verhoogd (methylmalonzuur verhoogd) <sup>b</sup> Homocysteïnespiegel in het bloed verhoogd <sup>b</sup> Vitamine B6 verlaagd Vitamine-B12-deficiëntie <sup>b</sup> Gewicht verlaagd Gewicht verhoogd <sup>b</sup>
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer vaak	Vallen
<p><sup>a</sup> Vaak voorkomende bijwerkingen behorend tot voorvallen op de infuusplaats zijn geïncorporeerd indien <math>\geq 2\%</math>.</p> <p><sup>b</sup> Deze bijwerkingen werden geïdentificeerd als bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van de Duodopa intestinale gel. Deze voorvallen werden echter niet beschouwd als bijwerkingen voor Produodopa.</p> <p><sup>c</sup> Hallucinaties omvat hallucinatie, visuele hallucinatie, auditieve hallucinatie, olfactorische hallucinatie, gevoelshallucinaties en gemengde hallucinatie.</p> <p><sup>d</sup> Polyneuropathy omvat perifere neuropathie, polyneuropathie, verminderd gevoel voor trillingen, perifere sensorische neuropathie, zintuiglijke stoornis en zintuiglijk verlies.</p> <p><sup>e</sup> Gebaseerd op postmarketinggegevens</p>		

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Voorvallen op de infuusplaats

In de fase 3-onderzoeken waren de meest voorkomende bijwerkingen van Produodopa infuusplaatsreacties 77,6% (N=294) en infecties van de infuusplaats 41,4% (N=157). Voorvallen op de infuusplaats waaronder infuusplaatsreacties en -infecties, die vaak voorkomen bij subcutane infusies, werden waargenomen in de klinische onderzoeken met Produodopa. De meerderheid van de voorvallen op de infuusplaats was niet ernstig, was licht of matig qua ernst en verdween spontaan of na behandeling, zoals antibiotica en/of incisie en drainage. Drie proefpersonen met infecties van de infuusplaats hadden sepsis als complicatie waarvoor ziekenhuisopname nodig was. Controleer op huidveranderingen op de infuusplaats die kunnen wijzen op een mogelijke infectie, zoals roodheid in combinatie met warmte, zwelling, pijn en verkleuring wanneer er druk op uit wordt geoefend. Bij het gebruik van dit geneesmiddel moeten aseptische technieken worden toegepast. Overweeg daarnaast om vaker dan om de 3 dagen van infuusplaats te wisselen, in combinatie met gebruik van een nieuwe

infuusset, wanneer u deze veranderingen waarneemt. Aanbevolen wordt een nieuwe infuusplaats te kiezen op ten minste 2,5 cm afstand van plaatsen die in de voorgaande 12 dagen zijn gebruikt.

*Laboratoriumwaarden:* De volgende laboratoriumabnormaliteiten werden vastgesteld met levodopa/carbidopabehandeling en moeten daardoor erkend worden tijdens de behandeling van patiënten met Produodopa: verhoogd gehalte ureum-stikstof, alkalische fosfatase, S-ASAT, S-ALAT, LDH, bilirubine, bloedsuiker, creatinine, urinezuur en positieve Coomb's test, en verminderde hemoglobine- en hematocrietwaarden. Leukocyten, bacteriën en bloed in de urine werden gemeld. Levodopa/carbidopa, en dus Produodopa, kan een vals-positieve reactie op de bepaling van ketonurie met een teststrip veroorzaken; 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 het nationale meldsysteem:

#### België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
Postbus 97  
B-1000 BRUSSEL Madou  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

### **4.9 Overdosering**

In geval van overdosering met Produodopa moet de infusie direct worden gestaakt. De behandeling van een acute overdosis Produodopa is dezelfde als die van een acute overdosis levodopa; pyridoxine heeft echter geen effect op het omkeren van de werking van Produodopa. Elektrocardiografische monitoring moet worden gebruikt en de patiënt moet zorgvuldig worden geobserveerd vanwege mogelijke ontwikkeling van hartaritmieën; indien nodig, moet een passende behandeling met antiaritmica worden gegeven. Patiënten moeten ook worden gemonitord op hypotensie. De mogelijkheid dat de patiënt andere geneesmiddelen ingenomen heeft, samen met Produodopa, moet in overweging genomen worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: behandeling van de ziekte van Parkinson, foslevodopa met decarboxylaseremmer, ATC-code: N04BA07

#### Werkingsmechanisme

Produodopa (foslevodopa/foscarbidopa) 240 mg/12 mg per ml oplossing voor infusie is een prodrug-combinatie van levodopa-monofosfaat en carbidopa-monofosfaat (verhouding 20:1) in een oplossing voor continue subcutane infusie, 24 uur/dag bij patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson die onvoldoende onder controle is met huidige medische behandeling. Foslevodopa en foscarbidopa worden *in vivo* omgezet in levodopa en carbidopa. Levodopa verlicht de symptomen van de ziekte van Parkinson na de decarboxylatie tot dopamine in de hersenen. Carbidopa, dat de bloed-hersenbarrière niet overschrijdt, belemmert de extracerebrale decarboxylatie van levodopa tot dopamine. Dit betekent dat er een grotere hoeveelheid levodopa beschikbaar komt voor transport naar de hersenen en omzetting in dopamine.

## Farmacodynamische effecten

Gebleken is dat de  $C_{max}$ , AUC en mate van fluctuatie van levodopa vergelijkbaar zijn bij subcutane toediening van Produodopa en intestinale toediening van Duodopa. Dit ondersteunt een vergelijkbaar werkzaamheidsprofiel. Doordat dezelfde concentraties levodopa worden bereikt als bij Duodopa, vermindert Produodopa de motorische fluctuaties en verhoogt het de 'on'-tijd bij levodopa-responsieve patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson. De motorische fluctuaties en hyperkinesie of dyskinesie worden verminderd doordat de plasmaconcentraties van levodopa op een stabiel niveau worden gehouden binnen het individuele therapeutische venster. Een therapeutisch effect op motorische symptomen ('on'-toestand) wordt bereikt op de eerste behandelingsdag.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### Onderzoeken met Duodopa intestinale gel

De werkzaamheid van Duodopa intestinale gel werd bevestigd in twee identiek opgezette, 12 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, actief-gecontroleerde, multicenter fase 3-onderzoeken met parallelle groep om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren van het Duodopa intestinale gelsysteem in vergelijking met 100/25 mg levodopa/carbidopa tabletten. De onderzoeken werden uitgevoerd met 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 omvatten in totaal 71 patiënten. De resultaten van de twee onderzoeken werden gecombineerd en er werd één enkele analyse uitgevoerd.

Het primaire werkzaamheidseindpunt, verandering in genormaliseerde 'Off'-tijd (baseline tot eindpunt) op basis van de Parkinson's Disease Diary (PD Diary)-gegevens gebruikmakend van de Last Observation Carried Forward-methode vertoonde een statistisch significant verschil van het kleinste kwadraat (LS)-gemiddelde in het voordeel van de Duodopa-behandelingsgroep (tabel 6).

De primaire eindpuntresultaten werden ondersteund door een Mixed Model Repeated Measures (MMRM) analyse waarin de verandering werd onderzocht van baseline tot elk post-baseline studiebezoek. Deze analyse van 'Off'-tijd vertoonde een statistisch significante grotere verbetering in de Duodopa-groep ten opzichte van de actieve controlegroep in week 4, en deze verbetering bleek statistisch significant in week 8, 10 en 12.

Deze verandering in de 'Off'-tijd werd geassocieerd met een statistisch significant verschil van het LS-gemiddelde ten opzichte van baseline in de gemiddelde dagelijkse genormaliseerde 'On'-tijd zonder beperkende dyskinesie tussen de Duodopa intestinale gel- behandelingsgroep en de actieve controlegroep op basis van PD Diary-gegevens. De baselinewaarden werden drie dagen vóór randomisatie en na 28 dagen orale standaardisatietherapie verzameld.

**Tabel 6. Verandering vanaf baseline tot eindpunt van ‘Off’-tijd en van ‘On’-tijd zonder beperkende dyskinesie**

Behandelgroep	N	Gemiddelde baseline (SD) (uren)	Gemiddelde eindpunt (SD) (uren)	Gemiddelde LS (SE) van verandering (uren)	Gemiddelde LS (SE) van verschil (uren)	P-waarde
<b>Primaire uitkomstmaat: ‘Off’-tijd</b>						
Actieve controle <sup>a</sup>	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
Duodopa intestinale gel	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
<b>Belangrijkste secundaire uitkomstmaat: ‘On’-tijd zonder beperkende dyskinesie</b>						
Actieve controle	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Duodopa intestinale gel	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059
SD = standaarddeviatie; SE = standaardfout						
<sup>a</sup> . Actieve controle, orale levodopa/carbidopa 100/25 mg tabletten (Sinemet omhulde tabletten)						

Analyses van andere secundaire eindpunten, in volgorde van de hiërarchische testprocedure, vertoonden statistisch significante resultaten voor Duodopa intestinale gel in vergelijking met orale levodopa/carbidopa voor de Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) Summary Index (*Parkinson's disease-related quality of life index*), Clinical Global Impression-Improvement (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 ten opzichte van de baseline van 10,9 punten zien in week 12 voor de groep met Duodopa intestinale gel. Andere secundaire eindpunten, UPDRS Part III-score, EuroQol 5-dimensions Questionnaire (EQ-5D) Summary Index, en totale score van het Zarit Burden Interview (ZBI), voldeden niet aan statistische significantie op basis van de hiërarchische testprocedure.

Een open-label, eenarmig, multicenter fase 3-onderzoek werd uitgevoerd om de langetermijnveiligheid en tolerantie van Duodopa te beoordelen over 12 maanden bij 354 patiënten. De onderzoekspopulatie bestond uit levodopa-responsieve patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson en motorische fluctuaties ondanks geoptimaliseerde behandeling met beschikbare medicatie tegen de ziekte van Parkinson. De gemiddelde dagelijkse genormaliseerd ‘Off’-tijd veranderde met -4,44 uur vanaf baseline tot eindpunt (6,77 uur bij baseline en 2,32 uur bij eindpunt) met een overeenkomstige stijging van 4,8 uur van de ‘on’-tijd zonder beperkende dyskinesie.

Er werd een 12 weken durend open-label, gerandomiseerd, multicenter fase 3-onderzoek uitgevoerd met 61 patiënten voor het beoordelen van het effect van Duodopa intestinale gel op dyskinesie in vergelijking met geoptimaliseerde medische behandeling. De onderzoekspopulatie bestond uit levodopa-responsieve patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson en motorische fluctuaties die onvoldoende onder controle waren met geoptimaliseerde medische behandeling en met een Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS)-totaalscore van  $\geq 30$  bij baseline. De verandering in de UDysRS-totaalscore vanaf baseline tot week 12 (primair werkzaamheidseindpunt) liet een statistisch significant verschil van het LS-gemiddelde zien (-15,05,  $p < 0,0001$ ) in het voordeel van de Duodopa-behandelingsgroep ten opzichte van de groep met geoptimaliseerde medische behandeling. Analyse van secundaire werkzaamheidseindpunten waarbij gewerkt werd met een vaste testvolgorde vertoonde statistisch significante resultaten in het voordeel van Duodopa ten opzichte van de groep met geoptimaliseerde medische behandeling voor ‘on’-tijd zonder beperkende dyskinesie gemeten met PD Diary, voor Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ-8) summary index, Clinical Global Impression Change (CGI-C)-score, UPDRS Part II-score en voor ‘off’-tijd gemeten met PD Diary. De UPDRS Part III-score was niet statistisch significant.

#### Onderzoeken met Produodopa

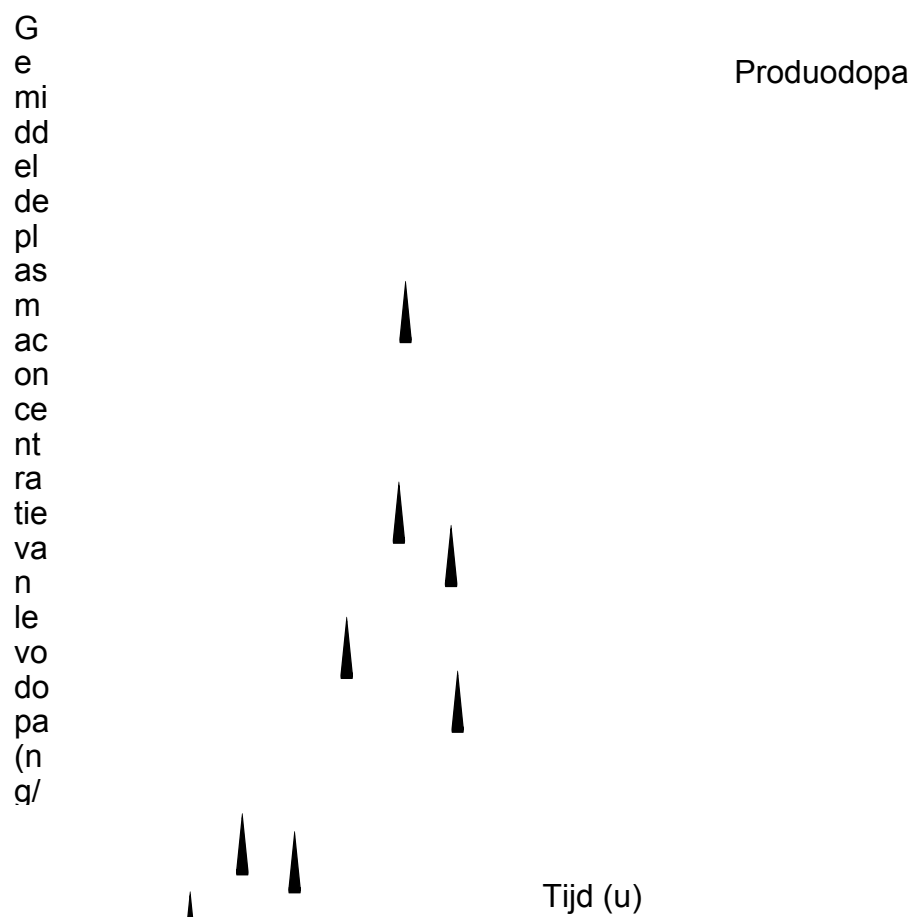
Produodopa is een prodrug-combinatie van levodopa-monofosfaat en carbidopa-monofosfaat (verhouding 20:1) in een oplossing die is bedoeld voor continue subcutane infusie, 24 uur/dag. Gebleken is dat de  $C_{max}$  en AUC-parameters van levodopa vergelijkbaar zijn bij subcutane toediening



van Produodopa en intestinale toediening van Duodopa. Dit ondersteunt een vergelijkbaar werkzaamheidsprofiel. Uit het onderzoek bleek een stabiele blootstelling aan levodopa met fluctuatiewaarden van 0,262 en 0,404 voor respectievelijk Produodopa en Duodopa.

Na toediening van Produodopa aan gezonde vrijwilligers, werd snel een steady state van levodopa bereikt, meestal binnen 2 uur, die werd gehandhaafd tijdens de infusieperiode. Figuur 1 hieronder toont de blootstelling aan levodopa na 24 uur Produodopa-toediening.

**Figuur 1. Gemiddelde blootstelling aan levodopa na 24 uur infusie met Produodopa**



De resultaten van een extra PK-vergelijkbaarheidsonderzoek toonden aan dat de blootstelling aan levodopa vergelijkbaar was tussen Produodopa en Duodopa wanneer beiden werden toegediend gedurende een periode van 24 uur.

Er werd een 12 weken durend, dubbelblind, dubbel-dummy, gerandomiseerd, actief-gecontroleerd, multicenter fase 3-onderzoek uitgevoerd voor het beoordelen van het effect van Produodopa bij patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson. In totaal werden 145 patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd en kregen 141 patiënten ofwel 24 uur per dag continue subcutane toediening van Produodopa plus orale placebocapsules (N=74) of 24 uur per dag continue subcutane toediening van placebo-oplossing plus orale omhulde carbidopa-levodopa-tabletten met directe afgifte (N=67).

De onderzoekspopulatie bestond uit patiënten met levodopa-responsieve ziekte van Parkinson bij wie de motorische fluctuaties onvoldoende onder controle waren met de huidige medicatie en die minimaal 2,5 uur 'Off'-tijd per dag hadden volgens Parkinson's disease (PD) diaries.

Produodopa vertoonde vanaf baseline tot week 12 statistisch significante verbeteringen in 'On'-tijd zonder beperkende dyskinesie en 'Off'-tijd ten opzichte van de groep met orale carbidopa-levodopa met directe afgifte (tabel 7). Andere secundaire eindpunten, indicatoren voor motorische voorvallen in

het dagelijkse leven, akinesie 's ochtends, slaap en kwaliteit van leven, voldeden niet aan statistische significantie op basis van de hiërarchische testprocedure.

**Tabel 7. Verandering in primaire en belangrijkste secundaire uitkomstmaten vanaf baseline tot eindpunt**

Behandelgroep	N	Gemiddelde baseline (SD)	Verandering vanaf baseline tot gemiddelde eindpunt (SD)	Gemiddelde LS van verandering	Gemiddelde LS van verschil	P-waarde (95%-betrouwbaarheidsinterval)
<b>Primaire uitkomstmaat</b>						
‘On’-tijd zonder beperkende dyskinesie (uren) <sup>a</sup>						
Orale carbidopa-levodopa met directe afgifte <sup>b</sup>	67	9,49 (2,62)	0,85 (3,46)	0,97		
Produodopa	73	9,20 (2,42)	3,36 (3,62)	2,72	1,75	0,0083 (0,46; 3,05)
<b>Secundaire uitkomstmaat</b>						
‘Off’-tijd (uren) <sup>a</sup>						
Orale carbidopa-levodopa met directe afgifte <sup>b</sup>	67	5,91 (1,88)	-0,93 (3,31)	-0,96		
Produodopa	73	6,34 (2,27)	-3,41 (3,76)	-2,75	-1,79	0,0054 (-3,03; -0,54)
SD = standaarddeviatie;						
<sup>a</sup> Afgeleid van Parkinson’s Disease (PD) diary.						
<sup>b</sup> Orale carbidopa-levodopa-tabletten met directe afgifte.						

In totaal voltooiden 110 patiënten het onderzoek. Tijdens de dubbelblinde behandelperiode stopten 7,5% (N=5) van de patiënten in de groep met orale carbidopa-levodopa met directe afgifte en 35,1% (N=26) in de Produodopa-groep vroegtijdig met het onderzoek. De meest voorkomende reden voor stopzetting in de Produodopa-groep was een bijwerking 18,9% (N=14). Eén van de 74 patiënten in de Produodopa-groep werd uitgesloten van de analyse omdat de proefpersoon geen geldige baselinegegevens voor het werkzaamheidsmodel had (N=73 in tabel 7).

Er werd ook een J2R-sensitiviteitsanalyse uitgevoerd voor evaluatie van de analyseresultaten met een conservatievere aanname. De resultaten van de J2R-sensitiviteitsanalyse kwamen overeen met de resultaten van de primaire analyse.

Er werd een 52 weken durend, open-label, eenarmig fase 3-onderzoek uitgevoerd voor het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van 24 uur per dag blootstelling aan continue subcutane infusie van Produodopa bij 244 patiënten. De onderzoekspopulatie bestond uit levodopa-responsieve patiënten met de ziekte van Parkinson bij wie de motorische symptomen onvoldoende onder controle waren met de huidige behandeling en die minimaal 2,5 uur ‘off’-tijd per dag hadden volgens Parkinson’s disease (PD) diaries. In totaal voltooiden 137 patiënten het onderzoek. De meest voorkomende redenen voor stopzetting waren bijwerkingen (26%) en intrekking van de toestemming (16%). Bijwerkingen die gemeld werden voor  $\geq 10\%$  van de proefpersonen, waren voorvallen op de infuusplaats, hallucinatie, vallen, angst en duizeligheid. De vaakst voorkomende bijwerkingen die verband hielden met Produodopa, waren voorvallen op de infuusplaats die niet-ernstig, licht tot matig

ernstig waren en verdwenen. De samenvatting van het veiligheidsprofiel van Produodopa van dit onderzoek wordt gegeven in rubriek 4.8 (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

### Pediatrische patiënten

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Produodopa wordt direct in de subcutane ruimte toegediend en wordt snel geabsorbeerd en omgezet in levodopa en carbidopa. In een fase 1-onderzoek met gezonde vrijwilligers waren levodopa en carbidopa binnen 30 minuten bij het eerste farmacokinetische afnamepunt aantoonbaar in plasma. Bij de meeste proefpersonen werd binnen 2 uur de steady state bereikt wanneer Produodopa werd gegeven als laaddosis gevolgd door continue infusie.

Om de absorptie van Produodopa op verschillende subcutane locaties te bepalen, kregen gezonde vrijwilligers Produodopa toegediend in de buik, de arm en het bovenbeen volgens een 3-voudige crossover-opzet. Uit farmacokinetische analyse van dit onderzoek bleek dat de 3 locaties een bijna identieke blootstelling aan levodopa en carbidopa hebben. Dit wijst erop dat de absorptie van Produodopa op verschillende subcutane locaties vergelijkbaar is.

Produodopa omzeilt het darmkanaal. Voedsel heeft dus geen effect op de absorptie van of blootstelling aan levodopa/carbidopa.

### Distributie

Het distributievolume van levodopa is redelijk klein. De verdelingsratio voor levodopa tussen erythrocyten en plasma is ongeveer 1. Levodopa heeft een verwaarloosbare binding aan plasma-eiwitten (< 10%). Levodopa wordt naar de hersenen vervoerd door het dragermechanisme voor grote neutrale aminozuren.

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

Zowel foslevodopa als foscarbidopa hebben een lage binding aan plasma-eiwitten (24%-26%).

### Biotransformatie en eliminatie

De prodrugs foslevodopa en foscarbidopa worden snel omgezet in levodopa en carbidopa door alkalische fosfatase. Levodopa wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatisch aminozuurdecarboxylase (AAAD) en de COMT-enzymen. Andere metaboliseroutes zijn transaminering en oxidatie. De decarboxylatie van levodopa tot dopamine door AAAD is de belangrijkste enzymatische route wanneer er geen enzymremmer gelijktijdig wordt toegediend. O-methylering van levodopa door COMT vormt 3-O-methyldopa. Wanneer levodopa gelijktijdig wordt toegediend met carbidopa, bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van levodopa ongeveer 1,5 uur.

Carbidopa wordt gemetaboliseerd in twee belangrijke metabolieten ( $\alpha$ -methyl-3-methoxy-4-hydroxyfenylpropionzuur en  $\alpha$ -methyl-3,4-dihydroxyfenylpropionzuur). Deze 2 metabolieten worden voornamelijk onveranderd via de urine of als glucuronideconjugaten uitgescheiden. Onveranderde carbidopa vormt 30% van de totale uitscheiding in de urine. De eliminatie-halfwaardetijd van carbidopa is ongeveer 2 uur.

## Speciale populaties

Produodopa wordt gebruikt bij patiënten met de ziekte van Parkinson die al een stabiele dosis orale levodopa gebruiken, en de dosis Produodopa wordt geoptimaliseerd zodra de patiënten met de behandeling beginnen.

### Ouderen

De invloed van leeftijd op de farmacokinetiek van levodopa na infusie met Produodopa is niet specifiek beoordeeld. Onderzoeken met levodopa wijzen op een matige verlaging van de klaring van levodopa op hogere leeftijd.

### Nier- of leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van Produodopa bij proefpersonen met een nier- of leverfunctieaandoening is niet vastgesteld.

De verwachte dagelijkse fosfaatbelasting van de hoogste voorgestelde klinische dosis foslevodopa/foscarbidopa (6000/300 mg foslevodopa/foscarbidopa/dag) is ongeveer 700 mg, wat aanzienlijk minder is dan de bovengrens van de referentie-inname volgens de United States National Academy of Sciences van 3000 mg/dag. Er zijn echter geen farmacokinetische of veiligheidsgegevens beschikbaar over Produodopa bij patiënten met terminaal nierfalen die dialyse nodig hebben. Voorzichtigheid is daarom geboden bij patiënten met terminaal nierfalen die worden gedialyseerd en die een behandeling met Produodopa nodig hebben, vanwege het afgenomen vermogen van de nieren om fosfaat te elimineren.

### Lichaamsgewicht

De invloed van lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van levodopa na infusie met Produodopa is niet specifiek beoordeeld. Uit eerdere onderzoeken met levodopa is gebleken dat gewicht het distributievolume verhoogt en de blootstelling aan levodopa kan verlagen.

### Geslacht of ras

De blootstelling aan carbidopa en levodopa na toediening van Produodopa was zowel bij Japanse proefpersonen als Han-Chinese proefpersonen vergelijkbaar met die bij Kaukasische proefpersonen.

De invloed van geslacht op de farmacokinetiek na infusie met Produodopa is niet specifiek beoordeeld. De invloed van geslacht op de farmacokinetiek van levodopa is beoordeeld en onderzoeken wijzen erop dat er geen klinisch betekenisvolle verschillen zijn in blootstelling aan levodopa die samenhangen met geslacht. Na toediening van Produodopa was de blootstelling aan levodopa op basis van de AUC ongeveer 18% hoger bij vrouwen nadat gewicht was meegewogen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde blootstelling, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. In onderzoeken naar reproductietoxiciteit veroorzaakten zowel levodopa als de combinatie levodopa/carbidopa viscerale en skeletmisvormingen bij konijnen.

Hydrazine is een afbraakproduct van foscarbidopa. Hydrazine vertoonde opvallende systemische toxiciteit in dierstudies, in het bijzonder bij blootstelling via inademing. Deze studies lieten zien dat hydrazine hepatotoxisch, toxisch voor het centrale zenuwstelsel (hoewel dit niet beschreven is na orale behandeling), genotoxisch en carcinogeen is (zie ook rubriek 4.4).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumhydroxide 10N (voor pH-aanpassing)  
Waterstofchloride, geconcentreerd (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopend: 20 maanden.

Na opening: onmiddellijk gebruiken. Nadat het product uit de injectieflacon is overgebracht naar de spuit, moet het binnen 24 uur worden gebruikt.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren om de injectieflacons te beschermen tegen breken.

Mag worden bewaard bij kamertemperatuur tot maximaal 30 °C gedurende een enkele periode van maximaal 28 dagen. Wanneer de injectieflacon eenmaal is bewaard bij kamertemperatuur, mag het product niet worden teruggeplaatst in de koelkast. Noteer de datum waarop Produodopa voor het eerst uit de koelkast is gehaald op de daarvoor beschikbare ruimte op de buitenverpakking.

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

Het geneesmiddel moet vóór infusie op kamertemperatuur zijn. Wanneer de injectieflacon voorafgaand aan gebruik in de koelkast wordt bewaard, moet deze uit de koelkast worden gehaald en buiten bereik van direct zonlicht 30 minuten lang bij kamertemperatuur blijven staan. Wanneer het geneesmiddel uit de koelkast komt, mag het op geen enkele andere manier (in de injectieflacon of in de spuit) worden verwarmd dan het op kamertemperatuur te laten komen. Het mag bijvoorbeeld niet worden opgewarmd in een magnetron of in heet water.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Totale hoeveelheid van 10 ml in een heldere, kleurloze glazen injectieflacon van type I met een grijze rubberen stop, aluminium krimp dop en turquoise plastic flip-off dop, buitenverpakking met 7 injectieflacons.

Voor gebruik geschikte steriele infuuseronderdelen voor eenmalig gebruik (spuit, infuusset en injectieflaconadapter) worden apart geleverd.

De Vyafuser-pomp wordt afzonderlijk geleverd.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

De injectieflacons zijn alleen bedoeld voor eenmalig gebruik. De volledige inhoud van een injectieflacon moet worden overgebracht naar een spuit voor toediening. Verdun de oplossing niet en

vul de spuit niet met een andere oplossing. Gooi de injectieflacon weg nadat het geneesmiddel is overgebracht naar de spuit.

Gebruik een geopende injectieflacon nooit opnieuw.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gooi de injectieflacon weg wanneer deze niet is gebruikt binnen de periode van 28 dagen op kamertemperatuur.

Gooi de spuit en hoeveelheden ongebruikt geneesmiddel in de spuit weg nadat dit 24 uur in de spuit heeft gezeten. Gebruik geneesmiddel uit dezelfde injectieflacon of dezelfde spuit niet langer dan 24 uur.

Een overzicht van de instructies voor gebruik is te vinden in de bijsluiter.

## **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**

BE660571

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/09/2022

Datum van laatste verlenging:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring: 11/2023