

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Produodopa 240 mg/ml + 12 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 240 mg foslevodopa og 12 mg foskarbidopa.

Ett hetteglass med 10 ml inneholder 2400 mg foslevodopa og 120 mg foskarbidopa.

Foslevodopa og foskarbidopa er prodrugs tilsvarende ca. 170 mg levodopa og 9 mg karbidopa per 1 ml.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Produodopa inneholder ca. 1,84 mmol (42,4 mg) natrium per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning (infusjon).

Produodopa er en klar til svakt opaliserende oppløsning i et hetteglass. Oppløsningen skal være fri for partikler. Produodopa kan variere fra fargeløs til gul til brun og kan ha en lilla eller rød fargetone. Variasjoner i farge forventes og har ingen innvirkning på legemidlets kvalitet. Oppløsningen kan bli mørkere i fargen etter gjennomtrengning av hetteglassproppen eller når den er i sprøyten.

pH-verdien er ca. 7,4. Osmolalitet er ca. 2200 til 2500 mOsmol/kg, men kan variere opptil 2700 mOsmol/kg.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Behandling av fremskreden levodopafølsom Parkinsons sykdom med uttalte motoriske fluktuasjoner og hyperkinesi eller dyskinesi når andre tilgjengelige kombinasjoner av legemidler mot Parkinsons sykdom ikke har gitt tilfredsstillende resultater.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Produodopa administreres som en kontinuerlig subkutan infusjon, 24 timer per dag.

Anbefalt infusjonshastighet av Produodopa ved oppstart fastsettes ved å konvertere inntaket av levodopa på dagtid til levodopa-ekvivalenter (LE) og deretter øke den for å ta hensyn til en 24-timers administrering (se Oppstart av behandling). Dosen kan justeres for å oppnå en klinisk respons som maksimerer den funksjonelle «On»-tiden og minimerer antallet og varigheten av «Off»-episoder og «On»-episoder med plagsom dyskinesi. Maksimal anbefalt daglig dose av foslevodopa er 6000 mg (eller 25 ml Produodopa per dag, tilsvarende ca. 4260 mg levodopa per dag).

Produodopa erstatter legemidler som inneholder levodopa og COMT-hemmere (katekol-O-metyltransferase). Andre klasser av legemidler mot Parkinsons sykdom tas samtidig om nødvendig.

### Oppstart av behandling

Pasienter som er valgt til behandling med Produodopa, skal være i stand til å forstå og bruke tilføringssystemet selv eller med hjelp fra en omsorgsperson.

Pasienter skal få opplæring i riktig bruk av Produodopa og tilføringssystemet (se Administrasjonsmåte) før behandlingen med Produodopa startes og deretter etter behov.

Tre trinn er nødvendig for å starte behandling med Produodopa.

- Trinn 1: Beregn LE basert på legemidler som inneholder levodopa, som brukes når pasienten er våken.
- Trinn 2: Fastsett infusjonshastigheten av Produodopa per time.
- Trinn 3: Fastsett volumet av laddningsdosen.

Trinn 1: Beregn LE basert på legemidler som inneholder levodopa, som brukes når pasienten er våken.

Mengden levodopa fra alle formuleringer som inneholder levodopa, som brukes under våken tid på dagen (vanligvis 16 timer/dag), skal konverteres til LE ved bruk av multiplikasjonsfaktoren for riktig dose fra tabell 1 og deretter summeres. For denne beregningen skal kun levodopa og COMT-hemmere vurderes. Ikke inkluder levodopa som «rescue» medisin eller andre legemidler mot, eller annen behandling for, parkinson, herunder legemidler som tas utenom våken tid (f.eks. dosering på natten) i denne beregningen. Hvis en COMT-hemmer tas innen en 24-timers periode, uavhengig av COMT-hemmerdosen, skal det brukes en korreksjonsfaktor på summen av LE som vist i tabell 1.

**Tabell 1. Beregning av levodopa-ekvivalenter (LE)**

| Levodopa-formulering                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Multiplikasjonsfaktor for dose |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Umiddelbar frigjøring, inkludert enteral suspensjon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>1</b>                       |
| Vedvarende frigjøring, kontrollert frigjøring eller forlenget frigjøring <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>0,75</b>                    |
| Hvis en COMT-hemmer brukes, multipliserer du summen av beregnet LE over, med <b>1,33<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                |
| <sup>a</sup> Levodopa i kombinerte formuleringer av LD-/CD-/COMT-hemmere teller som umiddelbar frigjøring, og må legges til LE fra alle andre kilder av levodopa før summen multipliseres for korreksjonsfaktoren av COMT-hemmere (dvs. ikke bruk COMT-korreksjonsfaktor på én LE). CD = karbidopa, LD = levodopa, COMT = katekol-O-metyl-transferase, LE = levodopa-ekvivalenter. |                                |

Trinn 2: Fastsett infusjonshastigheten av Produodopa per time.

Se tabell 2 for foreslåtte infusjonshastigheter ved oppstart av Produodopa basert på LE beregnet i trinn 1.

Infusjonshastigheten for Produodopa per time i tabell 2 er basert på pasientens inntak av LE i løpet av vanlig 16-timers våken tid (LE<sub>16</sub>).

Hvis LE-verdien som er fastsatt i trinn 1, var basert på våken tid enten lengre eller kortere enn 16 timer, skal LE justeres til en 16-timers periode. Hvis du skal tilpasse til en 16-timers periode, tar du LE som er beregnet i trinn 1, deler på antall timer pasienten vanligvis er våken, og multipliserer deretter med 16. Se deretter tabell 2 for foreslåtte infusjonshastigheter ved oppstart av Produodopa. Alternativt beregnes infusjonshastighet per time ved oppstart ut fra formelen angitt under tabell 2, der X er antall timer/dag pasienten er våken.

Infusjonshastigheten per time som er fastsatt i dette trinnet, skal angis som basisinfusjonshastighet ved programmering av pumpen (du finner detaljer i bruksanvisningen for pumpen).

**Tabell 2. Foreslått infusjonshastighet per time ved oppstart av Produodopa**

| <b>LE<sub>16</sub> (LE fra alle orale legemidler som inneholder LD, tatt over 16-timers våken tid (mg))</b> | <b>Anbefalt infusjonshastighet per time ved oppstart av Produodopa (ml/time)<sup>a</sup> administrert over 24 timer</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                                                                                                               |

| LE <sub>16</sub> (LE fra alle orale legemidler som inneholder LD, tatt over 16-timers våken tid (mg)) | Anbefalt infusjonshastighet per time ved oppstart av Produodopa (ml/time) <sup>a</sup> administrert over 24 timer |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3000–3099                                                                                             | 1,01–1,04                                                                                                         |
| > 3100                                                                                                | 1,04                                                                                                              |

<sup>a</sup> Infusjonshastighet per time kan beregnes ved bruk av følgende formel, der X er antall timer pasienten er våken som brukes til å fastsette LE (f.eks. X = 16, i tabellen ovenfor).

Infusjonshastighet per time (ml/time) =  $[(LE \cdot 0,92 \cdot 1,41) / 240] / X$

Antagelser som brukes til å generere «Foreslått infusjonshastighet per time ved oppstart av Produodopa»:

- Total daglig LE over 16 timer økes med 50 % for å ta hensyn til 24-timers dosering.
- Foslevodopa subkutant er 8 % mer biotilgjengelig enn levodopa absorbert enteralt.
- Molekylvektforholdet mellom foslevodopa og levodopa er 1,41:1.
- Én milliliter Produodopa inneholder 240 mg foslevodopa og 12 mg foskarbidopa.
- De fleste pasientene med Parkinsons sykdom (PD) behandles med orale legemidler for PD i løpet av våken tid (vanligvis behandlingsperiode på 16 timer/dag). Når mengden foslevodopa som er nødvendig i løpet av perioden på 16 timer, er beregnet, deles den på 240 mg for å fastsette antall milliliter som trengs i løpet av perioden på 16 timer, og deretter deles den over 16 timer for å etablere infusjonshastigheten per time

LE = levodopa-ekvivalenter, LD = levodopa.

### Trinn 3: Fastsett volumet av laddningsdosen.

En laddningsdose kan administreres umiddelbart før infusjonen per time settes i gang for raskt å oppnå symptomatisk kontroll når behandlingen med Produodopa starter i en «Off»-tilstand (eller hvis pumpen har vært avslått i mer enn 3 timer). Laddningsdoser kan administreres enten via pumpen eller ved bruk av orale, umiddelbart frigjørende karbidopa-levodopa-tabletter.

Tabell 3 viser anbefalt volum for laddningsdose (ml) med Produodopa som skal programmeres i pumpen (du finner detaljer i bruksanvisningen for pumpen), og tilsvarende mengde levodopa med umiddelbar frigjøring (mg) uavhengig av perifer hemmer av DOPA-dekarboksylase (f.eks. karbidopa, benserazid) som administreres samtidig.

**Tabell 3. Fastsettelse av Produodopa-volum som anbefales for laddningsdosen**

| Anbefalt volum for laddningsdose (ml) som skal programmeres på pumpen | Omtrentlig tilsvarende mengde levodopa (mg) |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 0,6                                                                   | 100                                         |
| 0,9–1,2                                                               | 150–200                                     |
| 1,5–1,8                                                               | 250–300                                     |
| 2,0                                                                   | 350                                         |

0,1 ml Produodopa inneholder 24 mg foslevodopa (tilsvarende ca. 17 mg levodopa). Pumpen kan tilføre en laddningsdose i området fra 0,1 ml til maksimalt 3,0 ml i trinn på 0,1 ml.

### Optimalisering og opprettholdelse

Helsepersonell kan justere infusjonshastigheten per time ved oppstart for å oppnå optimal klinisk respons for pasienten. Infusjonshastigheten per time skal tilføres kontinuerlig i løpet av den daglige infusjonsperioden på 24 timer. Om ønskelig kan helsepersonell programmere og aktivere 2 alternative infusjonshastigheter per time (lav/høy). Alle infusjonshastigheter kan justeres i trinn på 0,01 ml/time (tilsvarende ca. 1,7 mg levodopa/time) og bør ikke overskride 1,04 ml/time (eller ca. 4260 mg

levodopa per dag [6000 mg foslevodopa per dag]). Pumpen har sikker tilgang til dosekonfigurasjon for å hindre at pasienter endrer de forhåndsprogrammerte infusjonshastighetene eller funksjonen ekstradose.

Produodopa kan tas alene eller ved behov, samtidig med andre legemidler mot Parkinsons sykdom, basert på vurdering av helsepersonell. Under Produodopa-infusjonen kan det vurderes å redusere bruken av andre samtidige legemidler mot Parkinsons sykdom, etterfulgt av en justering av Produodopa-dosen. Samtidig bruk av Produodopa med andre legemidler som inneholder levodopa, eller med legemidler som signifikant regulerer de synaptiske dopaminnivåene (som f.eks. COMT-hemmere), er ikke undersøkt.

#### Alternativ infusjonshastighet

Pumpen kan også programmeres med 2 alternative infusjonshastigheter for pasientbruk (lav/høy). De alternative infusjonshastighetene må aktiveres og forhåndsprogrammeres av helsepersonell og kan velges av pasienten for å ta hensyn til endringer i funksjonelle behov, f.eks. for å senke dosen om natten eller øke dosen ved langvarig intens aktivitet (se bruksanvisningen for pumpen for ytterligere detaljer).

#### Ekstradoser

Hvis det er aktivert av helsepersonell, kan pasienten selv administrere en ekstra dose for å håndtere akutte «Off»-symptomer som oppleves under kontinuerlig infusjon. Det ekstra dosevolumet kan velges fra 5 alternativer (se tabell 4). Funksjonen ekstradose er begrenset til ikke mer enn 1 ekstra dose per time. Hvis pasienten bruker 5 eller flere ekstradoser i løpet av den daglige behandlingsperioden på 24 timer, bør det overveies å revidere basis infusjonshastighet. Muligheten til å aktivere denne funksjonen samt minimumstiden som kreves mellom ekstradoser, fastsettes av helsepersonell og kan ikke endres av pasienten (se bruksanvisningen for pumpen for detaljer vedrørende programmering av funksjonen Ekstradose).

**Tabell 4. Alternativer for ekstradose av Produodopa**

| <b>Produodopa-volum<br/>(ml)</b> | <b>Levodopa-ekvivalenter<br/>(mg)</b> |
|----------------------------------|---------------------------------------|
| 0,10                             | 17                                    |
| 0,15                             | 25,5                                  |
| 0,20                             | 34                                    |
| 0,25                             | 42,5                                  |
| 0,30                             | 51                                    |

#### Administrasjonsmåte

Produodopa administreres subkutant, fortrinnsvis i abdomen, der man unngår et område med en radius på 5 cm fra navlen. Bruk aseptisk teknikk ved klargjøring og administrering. Infusjonssettet (kanylen) kan bli værende på plass i opptil 3 dager når legemidlet infunderes kontinuerlig. Roter infusjonsstedet og bruk et nytt infusjonssett minst hver 3. dag. Det anbefales at nye infusjonssteder er minst 2,5 cm fra områder som har blitt brukt i løpet av de siste 12 dagene. Produodopa skal ikke infunderes i områder hvor huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard ved berøring. Produodopa skal kun administreres med Vyafuser-pumpen (se bruksanvisningen for pumpen for ytterligere detaljer) ved bruk av sterile infusjonskomponenter til engangsbruk (sprøyte, infusjonssett og hetteglassadapter), som er godkjent til dette bruk. Pasienten skal få opplæring i riktig bruk av Produodopa og tilføringssystemet (pumpe, hetteglass til oppløsning, hetteglassadapter, sprøyte, infusjonssett, bæretilbehør, oppladbart batteri og lader) før behandlingen med Produodopa startes, og deretter etter behov.

I en farmakokinetisk overkrysningsstudie resulterte administrering av Produodopa via arm og lår i nesten den samme eksponering som via abdomen (se pkt. 5.2 Absorpsjon). Langvarig sikkerhet og effekt av administrering til arm og lår er ikke evaluert.

Legemidlet bør oppbevares og håndteres som beskrevet i pkt. 6.4 Oppbevaringsbetingelser. Hetteglassene med legemiddel er kun til engangsbruk. Når innholdet i et hetteglass er overført til sprøyten, skal innholdet i sprøyten administreres innen 24 timer. Brukte hetteglass og sprøyter skal kasseres i henhold til lokale krav. Sprøyter må kasseres, selv om rester av legemidlet er igjen, som instruert av helsepersonell (se pkt. 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon).

#### Behandlingsavbrudd

Plutselig seponering eller rask dosereduksjon av Produodopa, uten administrering av alternativ dopaminerg behandling, skal generelt unngås (se pkt. 4.4).

Produodopa kan avbrytes uten ytterligere tiltak i korte perioder, for eksempel når pasienten dusjer. Ved avbrudd som varer i mer enn 1 time, skal et nytt infusjonssett (slange og kanyle) brukes og roteres til et annet infusjonssted. Hvis infusjonen har blitt avbrutt i mer enn 3 timer, kan pasienten også administrere en ladningsdose hvis den er aktivert av helsepersonell, for raskt å gjenopprette symptomkontroll.

Hvis behandling med Produodopa avbrytes over lengre tid (> 24 timer) eller seponeres permanent, bør helsepersonell fastsette en egnet alternativ dopaminerg behandling (f.eks. levodopa/karbidopa oralt). Behandling med Produodopa kan når som helst gjenopptas ved å følge instruksjonene for oppstart av Produodopa (se pkt. 4.2 Oppstart av behandling).

#### Spesielle populasjoner

Produodopas farmakokinetikk er ikke undersøkt hos noen spesiell populasjon. Produodopa er beregnet til bruk hos pasienter med Parkinsons sykdom som allerede står på en stabil dose levodopa oralt. Forskjeller i eksponering anses ikke som klinisk signifikante, fordi Produodopa er optimert så snart pasientene begynner behandlingen. Effekter av kovariater forventes derfor ikke å påvirke klinisk effekt eller sikkerhet. Se pkt. 5.2 for mer informasjon om farmakokinetikken til levodopa og karbidopa i spesielle populasjoner.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Produodopa er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- trangvinkelglaukom
- alvorlig hjertesvikt
- akutt slag
- alvorlig hjertearytmi
- ikke-selektive MAO-hemmere og selektive MAO-A-hemmere er kontraindisert for bruk sammen med Produodopa. Disse hemmerne må seponeres minst to uker før oppstart av behandling med Produodopa. Produodopa kan administreres samtidig med produsentens anbefalte dose av en MAO-hemmer med selektivitet for MAO-B-hemmer (f.eks. selegilin HCl) (se pkt. 4.5).
- tilstander hvor adrenergika er kontraindisert, f.eks. feokromocytom, hypertyreose og Cushings syndrom.

Siden levodopa kan aktivere malignt melanom, bør ikke Produodopa brukes hos pasienter med mistenkt udiagnostisert hudlesjon eller tidligere melanom.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Advarsler og forsiktighetsregler for Produodopa

Flere av advarslene og forsiktighetsreglene nedenfor er generiske for levodopa, og derfor også for Produodopa.

- Produodopa anbefales ikke til behandling av legemiddelinduserte ekstrapyramidale reaksjoner.
- Behandling med Produodopa bør administreres med forsiktighet til pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom eller lungesykdom, bronkial astma, nyre-, lever- eller endokrin sykdom eller anamnese med magesår eller kramper.
- Hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt som fortsatt har atrieknute- eller ventrikulære arytmier, bør hjerterfunksjonen overvåkes spesielt nøye i perioden med innledende dosejustering.
- Alle pasienter behandlet med Produodopa, bør overvåkes nøye for utvikling av mentale forandringer, depresjon med suicidale tendenser og andre alvorlige mentale forandringer. Pasienter med tidligere eller nåværende psykose bør behandles med forsiktighet. Høyere frekvens av hallusinasjoner kan forekomme hos pasienter behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger som inneholder levodopa, inkludert Produodopa. Gjennomgang av behandlingen anbefales hvis slike symptomer utvikler seg.
- Samtidig administrering av antipsykotika med dopaminreseptor-blokkerende egenskaper, spesielt D2-reseptorantagonister, bør foretas med forsiktighet, og pasienten observeres nøye for avtagende antiparkinson-effekt eller forverring av parkinsonsymptomer (se pkt. 4.5).
- Pasienter med kronisk åpenvinkelglaukom kan behandles med Produodopa med forsiktighet, forutsatt at det intraokulære trykket er velregulert og pasienten overvåkes nøye for endringer i intraokulært trykk under behandlingen.
- Produodopa kan indusere ortostatisk hypotensjon. Produodopa bør derfor gis med forsiktighet til pasienter som tar andre legemidler som kan gi ortostatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).
- Levodopa har vært forbundet med søvnighet og plutselig innsettende søvn hos pasienter med Parkinsons sykdom, og det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner (se pkt. 4.7).
- Et symptomkompleks som ligner malignt nevroleptikasyndrom, inkludert muskelstivhet, økt kroppstemperatur, mentale forandringer (f.eks. agitasjon, forvirring, koma) og økt serumkreatinfosfokinase, er rapportert ved brå seponering av antiparkinsonmidler. Rabdomyolyse sekundært til malignt nevroleptikasyndrom eller alvorlig dyskinesier er observert i sjeldne tilfeller hos pasienter med Parkinsons sykdom. Pasienter bør derfor observeres nøye når dosen av levodopa/karbidopakombinasjoner brått reduseres eller seponeres, spesielt hvis pasienten får antipsykotika. Verken malignt nevroleptikasyndrom eller rabdomyolyse er rapportert i forbindelse med Produodopa.
- Pasienter bør regelmessig overvåkes for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner bør gjøres oppmerksom på at adferdssymptomer på impulskontrollforstyrrelser som patologisk spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk av penger eller innkjøp, overspising og tvangsmessig spising kan opptre hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister og/eller annen dopaminerg behandling som inneholder levodopa, slik som Produodopa. Gjennomgang av behandlingen anbefales hvis slike symptomer utvikler seg.
- Epidemiologiske studier har vist at pasienter med Parkinson har en høyere risiko for å utvikle melanom enn den generelle befolkningen. Det er uklart om den økte risikoen som er observert skyldes Parkinson eller andre faktorer, som f.eks. legemidler som brukes til å behandle Parkinson. Pasienter og omsorgspersoner bør derfor rådes til å se etter melanomer regelmessig ved bruk av Produodopa for alle indikasjoner. Ideelt sett bør det utføres periodiske hudundersøkelser av kvalifiserte personer (f.eks. av dermatolog).
- Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en vanedannende lidelse som resulterer i overdreven bruk av legemidlet, og ses hos noen pasienter som behandles med levodopa/karbidopa. Før behandlingsstart skal pasienter og omsorgspersoner advares om den potensielle risikoen for å utvikle DDS.

- Det kan være nødvendig å nedjustere dosen av Produodopa for å unngå levodopainduerte dyskinesier.
- Regelmessig kontroll av lever-, hematopoietisk-, kardiovaskulær- og nyrefunksjon anbefales ved langvarig behandling med Produodopa.
- Produodopa inneholder hydrazin, et nedbrytningsprodukt av foskarbidopa, som kan være gentoksisk og mulig karsinogent. Den gjennomsnittlige daglige dosen Produodopa er ca. 2541 mg/dag med foslevodopa og 127 mg/dag med foskarbidopa. Maksimal anbefalt daglig dose er 6000 mg foslevodopa og 300 mg foskarbidopa. Dette inkluderer hydrazin på opptil en gjennomsnittlig eksponering på 0,2 mg/dag, med maksimalt 0,5 mg/dag. Den kliniske betydningen av denne eksponeringen for hydrazin er ikke kjent.
- Nedsatt evne til å håndtere tilføringssystemet kan føre til komplikasjoner. Hos slike pasienter bør en omsorgsperson (f.eks. sykepleier eller nær slektning) hjelpe pasienten.
- En plutselig eller gradvis forverring av bradykinesi kan indikere en blokkering i tilføringssystemet av en eller annen årsak og må sjekkes.
- Polyneuropati er rapportert hos pasienter behandlet med legemidler som inneholder levodopa/karbidopa. Før behandlingen startes bør pasienten evalueres for tidligere eller symptomer på polyneuropati og kjente risikofaktorer, og deretter regelmessig.
- Hendelser på infusjonsstedet (se pkt. 4.8) er rapportert hos pasienter som får Produodopa. Det anbefales å bruke aseptiske teknikker når dette legemidlet brukes, og hyppig rotasjon av infusjonssted anbefales for å redusere risikoen. I kliniske studier var det noen få pasienter som rapporterte reaksjoner på infusjonsstedet, som også opplevde infeksjoner på infusjonsstedet. Det anbefales derfor nøye overvåkning av alvorlige reaksjoner på infusjonsstedet og infeksjoner på infusjonsstedet.

#### Produodopa inneholder natrium

Produodopa inneholder 42,4 mg (ca. 1,84 mmol) natrium per ml. Dette tilsvarer 2,1 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium. Maksimal daglig dose av dette legemidlet inneholder 54 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Produodopa har et høyt natriuminnhold. Dette bør tas i betraktning hos pasienter på saltfattig (natriumfattig) diett.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med Produodopa. Følgende interaksjoner er kjent fra den generiske kombinasjonen levodopa/karbidopa.

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig administrering av Produodopa og følgende legemidler:

##### Antihypertensiva

Symptomatisk postural hypotensjon har forekommet når kombinasjoner av levodopa og en dekarboksylasehemmer legges til behandlingen av pasienter som allerede får antihypertensiva. Dosejustering for antihypertensiva kan være nødvendig.

##### Antidepressiva

Det har vært sjeldne rapporter om bivirkninger, inkludert hypertensjon og dyskinesi, som følge av samtidig administrering av trisykliske antidepressiva (f.eks. amoksapin og trimipramin) og karbidopa/levodopa-legemidler.

##### COMT-hemmere (f.eks. tolkapon, entakapon, opikapon)

Samtidig bruk av COMT (katekol-O-metyl-transferase)-hemmere og Produodopa kan øke biotilgjengeligheten av levodopa. En dosejustering av Produodopa kan være nødvendig.

## Andre legemidler

Dopaminreseptorantagonister (noen antipsykotika, f.eks. fentiaziner, butyrofenoner og risperidon, og antiemetika, f.eks. metoklopramid), benzodiazepiner, isoniazid, fenytoin og papaverin kan redusere levodopas terapeutiske effekt. Pasienter som tar slike legemidler sammen med Produodopa bør observeres nøye for tap av terapeutisk respons.

MAO-hemmere er kontraindisert hos pasienter som tar Produodopa, med unntak av selektive MAO-B-hemmere (f.eks. selegilin HCl). Det kan være nødvendig å redusere dosen av Produodopa når en selektiv MAO-B-hemmer blir lagt til behandlingen.

Samtidig bruk av selegilin og levodopa/karbidopa har vært forbundet med alvorlig ortostatisk hypotensjon.

Amantadin har synergistisk effekt med levodopa og kan øke levodopa-relaterte bivirkninger. En dosejustering av Produodopa kan være nødvendig.

Sympatomimetika (f.eks. adrenerge legemidler som ikke er begrenset til salbutamol, fenylefrin, isoproterenol, dobutamin) kan øke kardiovaskulære bivirkninger relatert til levodopa.

Foskarbidopa har blitt identifisert som en potensiell induktor av CYP1A2 *in vitro*. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Produodopa i kombinasjon med sensitive CYP1A2-substrater (f.eks. fluvoksamin, klozapin, koffein, teofyllin, duloksetin og melatonin). Det er ikke utført kliniske DDI-studier for å vurdere den kliniske relevansen av dette funnet.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av Produodopa hos gravide kvinner. Studier av levodopa og karbidopa hos dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Produodopa anbefales ikke under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon, med mindre fordelene for moren oppveier den mulige risikoen for fosteret.

### Amming

Levodopa og muligens levodopametabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Det er holdepunkter for at laktasjonen reduseres under behandling med levodopa.

Det er ukjent om karbidopa eller dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av karbidopa i brystmelk.

Det finnes ikke tilstrekkelig data på effektene av Produodopa eller dets metabolitter hos nyfødte/spedbarn. Amming bør opphøre ved behandling med Produodopa.

### Fertilitet

I reproduksjonsstudier ble det ikke observert effekter på fertilitet hos rotter som fikk levodopa/karbidopa.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Produodopa kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Levodopa og karbidopa kan gi svimmelhet og ortostatisk hypotensjon. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner. Pasienter som behandles med Produodopa og opplever søvnighet og/eller plutselige søvnanfall, må rådes til å avstå fra å kjøre bil eller delta i aktiviteter hvor nedsatt oppmerksomhet kan

utsette dem, eller andre, for risiko for alvorlig skade eller død (f.eks. bruk av maskiner) til slike tilbakevendende anfall og søvnighet har opphørt (se også pkt. 4.4).

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene ( $\geq 10\%$ ) rapportert i alle fase 3-studier hos pasienter eksponert for Produodopa var hendelser på infusjonsstedet (erytem på infusjonsstedet, cellulitt på infusjonsstedet, knute på infusjonsstedet, smerter på infusjonsstedet, ødem på infusjonsstedet, reaksjoner på infusjonsstedet og infeksjon på infusjonsstedet), hallusinasjoner, fall og angst.

### Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i alle fase 3-studier hos pasienter eksponert for Produodopa (379 pasienter med en total eksponering på 414,3 personår, 230 personer eksponert i  $\geq 6$  måneder, 204 personer eksponert i  $\geq 12$  måneder) eller data fra Duodopa intestinalgel basert på behandlingsutløste frekvenser, uavhengig av årsakssammenheng vises i tabell 5, oppført etter MedDRA-organklasser. Frekvensene av bivirkninger er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabell 5. Liste over bivirkninger**

| Organklasser                                 | Frekvens             | Bivirkninger                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer          | Svært vanlige        | Cellulitt på infusjonsstedet<br>Infeksjon på infusjonsstedet<br>Urinveisinfeksjoner <sup>b</sup>                                                                                                                                                                  |
|                                              | Vanlige <sup>a</sup> | Abscess på infusjonsstedet                                                                                                                                                                                                                                        |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer       | Vanlige              | Anemi <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                              | Mindre vanlige       | Leukopeni <sup>b</sup><br>Trombocytopeni <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                             |
| Forstyrrelser i immunsystemet                | Ikke kjent           | Anafylaktisk reaksjon <sup>b,e</sup>                                                                                                                                                                                                                              |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Vanlige              | Nedsatt matlyst                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Psykiatriske lidelser                        | Svært vanlige        | Angst<br>Depresjon<br>Hallusinasjon <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                  |
|                                              | Vanlige              | Unormale drømmer <sup>b</sup><br>Agitasjon <sup>b</sup><br>Forvirringstilstand<br>Vrangforestilling<br>Impulskontrollforstyrrelser<br>Søvnløshet<br>Paranoia<br>Psykotisk lidelse<br>Søvnanfall <sup>b</sup><br>Søvnforstyrrelser <sup>b</sup><br>Selvmordstanker |

| Organklasser                                                 | Frekvens       | Bivirkninger                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              | Mindre vanlige | Gjennomført selvmord <sup>b</sup><br>Demens <sup>b</sup><br>Desorientering <sup>b</sup><br>Dopaminergt<br>dysreguleringssyndrom<br>Eufori <sup>b</sup><br>Frykt <sup>b</sup><br>Økt libido <sup>b</sup><br>Mareritt <sup>b</sup><br>Selvmordsforsøk <sup>b</sup> |
|                                                              | Sjeldne        | Unormale tanker <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                     |
| Nevrologiske sykdommer                                       | Vanlige        | Kognitiv lidelse<br>Svimmelhet<br>Postural svimmelhet<br>Dyskinesi<br>Dystoni<br>Hodepine<br>Hypoestesi<br>«On and Off»-fenomen<br>Parestesi<br>Polyneuropati <sup>d</sup><br>Søvnighet<br>Synkope<br>Tremor <sup>b</sup>                                        |
|                                                              | Mindre vanlige | Ataksi <sup>b</sup><br>Kramper <sup>b</sup><br>Gangforstyrrelse <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                     |
| Øyesykdommer                                                 | Mindre vanlige | Trangvinkelglaukom <sup>b</sup><br>Blefarospasme <sup>b</sup><br>Dobbeltsyn <sup>b</sup><br>Iskemisk optisk nevropati <sup>b</sup><br>Tåkesyn <sup>b</sup>                                                                                                       |
| Hjertesykdommer                                              | Vanlige        | Uregelmessige hjerteslag <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                              | Mindre vanlige | Palpitasjoner                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Karsykdommer                                                 | Vanlige        | Hypertensjon<br>Hypotensjon<br>Ortostatisk hypotensjon                                                                                                                                                                                                           |
|                                                              | Mindre vanlige | Flebitt <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                             |
| Sykdommer<br>i respirasjonsorganer, thorax og<br>mediastinum | Vanlige        | Dyspné<br>Orafaryngeal smerte <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                              | Mindre vanlige | Dysfoni <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                              | Sjeldne        | Unormal respirasjon <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                 |
| Gastrointestinale sykdommer                                  | Vanlige        | Abdominal distensjon <sup>b</sup><br>Abdominale smerter<br>Konstipasjon<br>Diaré<br>Munntørrhet<br>Dysgeusi <sup>b</sup><br>Dyspepsi <sup>b</sup><br>Dysfagi <sup>b</sup><br>Flatulens <sup>b</sup><br>Kvalme<br>Oppkast                                         |
|                                                              | Mindre vanlige | Økt spyttsekresjon <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                  |

| Organklasser                                                      | Frekvens             | Bivirkninger                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | Sjeldne              | Bruksisme <sup>b</sup><br>Misfarget spytt <sup>b</sup><br>Glossodyn <sup>b</sup><br>Hikke <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Hud- og underhudssykdommer                                        | Vanlige              | Kontaktdermatitt <sup>b</sup><br>Hyperhidrose <sup>b</sup><br>Pruritus<br>Utslett                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                   | Mindre vanlige       | Alopesi <sup>b</sup><br>Erytem <sup>b</sup><br>Urtikaria <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                   | Sjeldne              | Misfarget svetting <sup>b</sup><br>Malignt melanom <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                         | Vanlige              | Muskelspasmer<br>Nakkesmerter <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sykdommer i nyre og urinveier                                     | Vanlige              | Urininkontinens<br>Urinretensjon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                   | Mindre vanlige       | Kromaturi <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                   | Sjeldne              | Priapisme <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet         | Svært vanlige        | Erytem på infusjonsstedet<br>Reaksjon på infusjonsstedet<br>Knuter på infusjonsstedet<br>Ødem på infusjonsstedet<br>Smerter på infusjonsstedet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                   | Vanlige <sup>a</sup> | Asteni<br>Fatigue<br>Blåmerker på infusjonsstedet<br>Eksfoliasjon på infusjonsstedet<br>Ekstravasasjon på infusjonsstedet<br>Hematom på infusjonsstedet<br>Blødning på infusjonsstedet<br>Indurasjon på infusjonsstedet<br>Inflammasjon på infusjonsstedet<br>Irritasjon på infusjonsstedet<br>Masse på infusjonsstedet<br>Papel på infusjonsstedet<br>Pruritus på infusjonsstedet<br>Utslett på infusjonsstedet<br>Hevelse på infusjonsstedet<br>Malaise<br>Perifert ødem<br>Smerter <sup>b</sup> |
|                                                                   | Mindre vanlige       | Brystsmerter <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Undersøkelser                                                     | Vanlige              | Økt nivå av aminosyrer (økning i metylmalonsyre) <sup>b</sup><br>Økt homocystein i blodet <sup>b</sup><br>Nedsatt vitamin B6<br>Vitamin B12-mangel <sup>b</sup><br>Vekttap<br>Vektøkning <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | Svært vanlige        | Fall                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Organklasser                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Frekvens | Bivirkninger |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------|
| <sup>a</sup> Vanlig bivirkning relatert til hendelser på infusjonsstedet, er inkludert hvis $\geq 2\%$ .<br><sup>b</sup> Disse bivirkningene ble identifisert med Duodopa intestinalgel som legemiddelrelaterte hendelser. Disse hendelsene ble imidlertid ikke ansett som bivirkninger for Produodopa.<br><sup>c</sup> Hallusinasjon inkluderer hallusinasjon, synshallusinasjon, hørselshallusinasjon, lukthallusinasjon, berøringshallusinasjoner og sammensatte hallusinasjoner.<br><sup>d</sup> Polynevropati inkluderer perifer nevropati, polynevropati, nedsatt vibrasjonssans, perifer sensorisk nevropati, sanseforstyrrelse og sansetap.<br><sup>e</sup> Basert på data fra etter markedsføring. |          |              |

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Hendelser på infusjonsstedet

I fase 3-studiene var de vanligste bivirkningene relatert til Produodopa reaksjoner på infusjonsstedet 77,6 % (N = 294) og infeksjoner på infusjonsstedet 41,4 % (N = 157). Hendelser på infusjonsstedet, blant annet reaksjoner på infusjonsstedet og infeksjoner, vanligvis sett ved subkutane infusjoner, ble observert med Produodopa i de kliniske studiene. De fleste av hendelsene på infusjonsstedet var ikke alvorlige, var milde eller moderate i alvorlighetsgrad og ble løst spontant eller med behandling som antibiotika og/eller snitt og drenasje. Tre pasienter med infeksjoner på infusjonsstedet hadde en komplikasjon av sepsis som førte til sykehusinnleggelse. Overvåk eventuelle hudforandringer på infusjonsstedet som kan indikere en potensiell infeksjon, for eksempel rødhet forbundet med varme, hevelse, smerter og misfarging, når du trykker på det. Aseptiske teknikker bør følges når dette legemidlet brukes. Vurder å rotere infusjonsstedet oftere enn hver 3. dag ved bruk av et nytt infusjonssett hvis du ser disse hudforandringene. Det anbefales at nye infusjonssteder er minst 2,5 cm fra steder som har blitt brukt i løpet av de siste 12 dagene.

*Laboratorieverdier:* Følgende laboratoriefunn er rapportert ved levodopa-/karbidopabehandling og bør derfor tas hensyn til ved behandling av pasienter med Produodopa: forhøyet ureanitrogen, alkaliske fosfater, S-ASAT, S-ALAT, LDH, bilirubin, blodsukker, kreatinin, urinsyre og positiv Coombs-test, og redusert hemoglobin og hematokrit. Leukocytter, bakterier og blod i urinen har blitt rapportert. Levodopa/karbidopa, og dermed Produodopa, kan gi falskt positivt resultat ved bruk av dipstick for ketonuri, og denne reaksjonen påvirkes ikke av koking av urinprøven. Bruk av glukoseoksidasetoder kan gi falske negative resultater for glukosuri.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Ved overdosering med Produodopa bør infusjonen stoppes umiddelbart. Behandlingen av en akutt overdosering med Produodopa er den samme som for en akutt overdosering med levodopa, men pyridoksin har ingen effekt på reversering av Produodopas virkning. Elektrokardiografisk overvåking bør brukes, pasienten bør observeres nøye for utvikling av hjerterytmier, og ved behov bør det gis antiarytmibehandling. Pasienten må også overvåkes for hypotensjon. Muligheten for at pasienten har tatt andre legemidler sammen med Produodopa, bør vurderes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, foslevodopa og dekarboksylasehemmer, ATC-kode: N04BA07

### Virkningsmekanisme

Produodopa (foslevodopa/foskarbidopa) 240 mg/12 mg per ml infusjonsvæske, oppløsning er en prodrug-kombinasjon av levodopamonofosfat og karbidopamonofosfat (forhold 20:1) i en oppløsning for kontinuerlig subkutan infusjon i 24 timer/dag hos pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom som ikke er tilstrekkelig kontrollert med aktuell medisinsk behandling. Foslevodopa og foskarbidopa konverteres *in-vivo* til levodopa og karbidopa. Levodopa lindrer symptomer på Parkinsons sykdom etter dekarboksylering til dopamin i hjernen. Karbidopa, som ikke passerer blod-hjernebarrieren, hemmer ekstracerebral dekarboksylering av levodopa til dopamin, noe som medfører at en større mengde levodopa blir tilgjengelig for transport til hjernen og omdanning til dopamin.

### Farmakodynamiske effekter

Subkutan administrering av Produodopa og intestinal administrering av Duodopa ble vist å ha sammenlignbar levodopa  $C_{max}$ , AUC og grad av fluktuasjon, noe som støtter en sammenlignbar effektprofil. Ved å oppnå samme konsentrasjoner av levodopa som Duodopa, reduserer Produodopa de motoriske fluktuasjonene og øker «On»-tiden hos levodopafølsomme pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom. De motoriske fluktuasjonene og hyperkinesi eller dyskinesi reduseres på grunn av at plasmakonsentrasjoner av levodopa holdes på et jevnt nivå i det individuelle terapeutiske vinduet. Terapeutisk effekt på motoriske symptomer («On»-tilstand) oppnås den første behandlingsdagen.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Studier med formuleringen Duodopa intestinalgel

Effekten av Duodopa intestinalgel ble bekreftet i to identisk utformede fase 3, 12-ukers, randomiserte, dobbeltblinde, «dobbel-dummy», aktiv kontroll, parallellgruppe, multisenter studier for å vurdere effekt, sikkerhet og toleranse av Duodopa intestinalgel mot levodopa/karbidopa 100/25 mg tabletter. Studiene ble utført med pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom som var levodopafølsomme og hadde vedvarende motoriske fluktuasjoner til tross for optimalisert behandling med oral levodopa/karbidopa og andre tilgjengelige legemidler mot Parkinsons sykdom. Totalt 71 pasienter ble inkludert. Resultatene fra de to studiene ble samlet og en enkeltanalyse ble utført.

Det primære effektendepunktet, endring i normalisert «Off»-tid (baseline til endepunkt) basert på data fra «Parkinson's Disease Diary» (PD-dagbok) ved å bruke siste videreførte observasjon, viste en statistisk signifikant minste kvadraters gjennomsnittlig forskjell som var til fordel for behandlingsgruppen som fikk Duodopa (tabell 6).

Resultater for det primære endepunktet ble støttet av en «mixed model repeated measures» (MMRM)-analyse som undersøkte endring fra baseline til hvert «post-baseline» studiebesøk. Denne analysen av «Off»-tid viste en statistisk signifikant større forbedring for Duodopa-gruppen sammenlignet med den aktive kontrollgruppen ved uke 4, og denne forbedringen viste seg å være statistisk signifikant ved uke 8, 10 og 12.

Denne endringen i «Off»-tid var assosiert med en statistisk signifikant minste kvadraters gjennomsnittlig forskjell fra baseline i gjennomsnittlig daglig normalisert «On»-tid uten plagsom dyskinesi mellom Duodopa intestinalgel behandlingsgruppen og den aktive kontrollgruppen basert på data fra PD-dagboka. Baseline-verdier ble samlet inn tre dager før randomisering og etter 28 dager med standardisering av oral behandling.

**Tabell 6. Endring fra baseline til endepunkt i «Off»-tid og i «On»-tid uten plagsom dyskinesi**

| Behandlingsgruppe                                                                                           | N  | Gjennomsnitt ved baseline (SD) (timer) | Gjennomsnittlig endepunkt (SD) (timer) | Minste kvadraters gjennomsnittlig endring (SE) (timer) | Minste kvadraters gjennomsnittlig forskjell (SE) (timer) | p-verdi |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------|
| <b>Primær måling: «Off»-tid</b>                                                                             |    |                                        |                                        |                                                        |                                                          |         |
| Aktiv kontroll <sup>a</sup>                                                                                 | 31 | 6,90 (2,06)                            | 4,95 (2,04)                            | -2,14 (0,66)                                           |                                                          |         |
| Duodopa intestinalgel                                                                                       | 35 | 6,32 (1,72)                            | 3,05 (2,52)                            | -4,04 (0,65)                                           | -1,91 (0,57)                                             | 0,0015  |
| <b>Viktig sekundær måling: «On»-tid uten plagsom dyskinesi</b>                                              |    |                                        |                                        |                                                        |                                                          |         |
| Aktiv kontroll                                                                                              | 31 | 8,04 (2,09)                            | 9,92 (2,62)                            | 2,24 (0,76)                                            |                                                          |         |
| Duodopa intestinalgel                                                                                       | 35 | 8,70 (2,01)                            | 11,95 (2,67)                           | 4,11 (0,75)                                            | 1,86 (0,65)                                              | 0,0059  |
| SD = standardavvik, SE = standardfeil                                                                       |    |                                        |                                        |                                                        |                                                          |         |
| <sup>a</sup> . Aktiv kontroll, oral levodopa/karbidopa 100/25 mg tabletter (Sinemet-tabletter, overkapslet) |    |                                        |                                        |                                                        |                                                          |         |

Analysen av andre sekundære effektendepunkter, i samme rekkefølge som hierarkisk testprosedyre, viste statistisk signifikante resultater for Duodopa intestinalgel sammenlignet med oral levodopa/karbidopa i «Parkinson's Disease Questionnaire» (PDQ-39) «Summary Index» (*en indeks der livskvalitet relatert til Parkinsons sykdom måles*), «Clinical Global Impression-Improvement» (CGI-I) poengsum og «Unified Parkinsons Disease Rating Scale» (UPDRS) del II-poengsum («Activities of Daily Living» (ADL)). PDQ-39 «Summary Index» viste en nedgang fra baseline på 10,9 poeng ved uke 12 for gruppen med Duodopa intestinalgel. Andre sekundære endepunkter, UPDRS del III-poengsum, «EuroQol 5-dimensions Questionnaire» (EQ-5D) «Summary Index» og «Zarit Burden Interview» (ZBI) total poengsum, viste ikke statistisk signifikans basert på hierarkisk testprosedyre.

En åpen, fase 3, enarmet, multisenterstudie ble utført for å vurdere langsiktig sikkerhet og toleranse av Duodopa over 12 måneder hos 354 pasienter. Studiepopulasjonen var levodopafølsomme pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom og motoriske fluktuasjoner på tross av optimalisert behandling med tilgjengelig legemidler mot Parkinsons sykdom. Gjennomsnittlig daglig normalisert «Off»-tid ble endret med -4,44 timer fra baseline til endepunkt (6,77 timer ved baseline og 2,32 timer ved endepunkt) med en tilsvarende økning på 4,8 timer i «On»-tid uten plagsom dyskinesi.

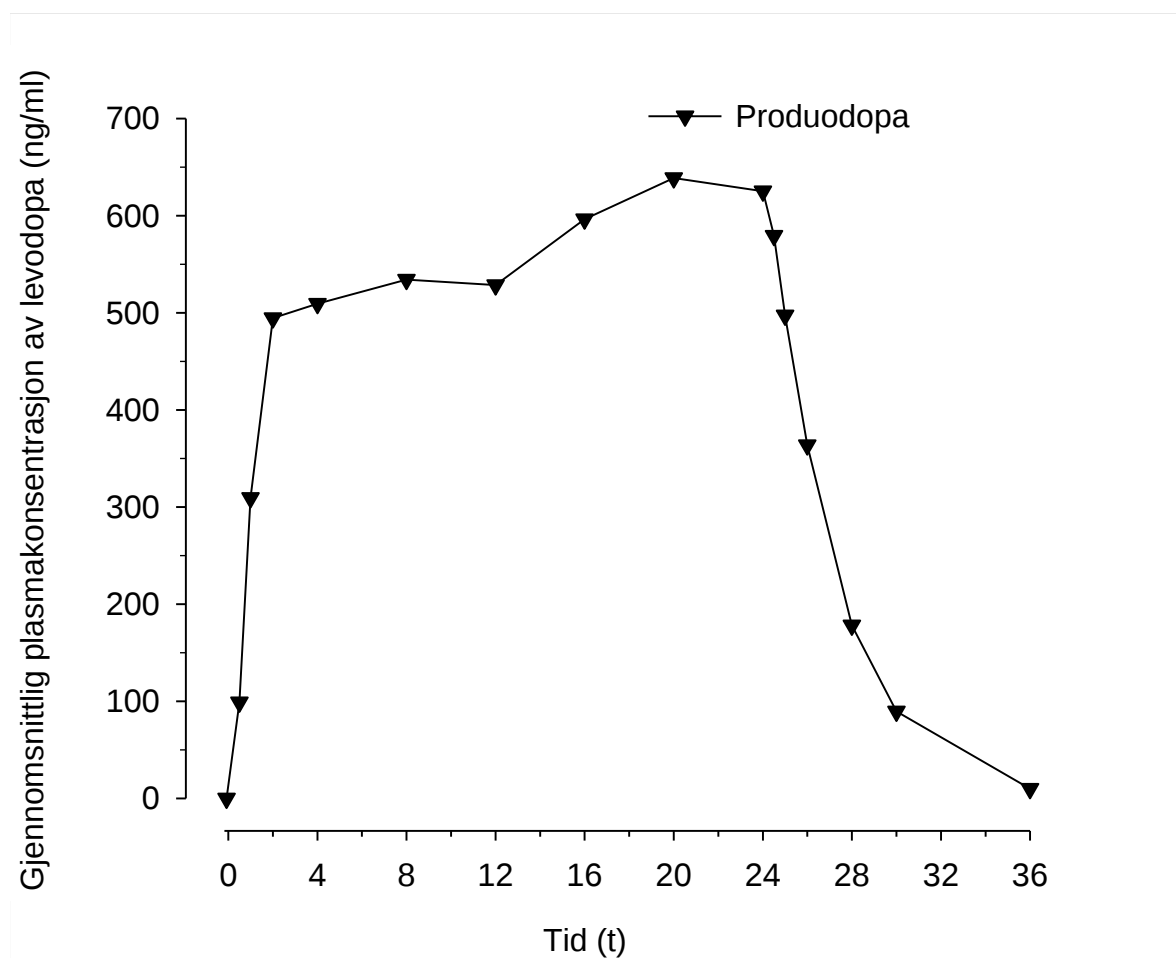
En åpen, fase 3, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere effekten av Duodopa intestinalgel på dyskinesi sammenlignet med optimalisert medisinsk behandling (OMT) over 12 uker hos 61 pasienter. Studiepopulasjonen var levodopafølsomme pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom og motoriske fluktuasjoner som var utilstrekkelig kontrollert med OMT og med en baseline «Unified Dyskinesia Rating Scale» (UDysRS) total poengsum på  $\geq 30$ . Endringen fra baseline til uke 12 i UDysRS total poengsum (primært effektendepunkt) viste en statistisk signifikant minste kvadraters gjennomsnittlig forskjell (-15,05,  $p < 0,0001$ ) til fordel for behandlingsgruppen som fikk Duodopa, sammenlignet med gruppen som fikk OMT. Analyser ved bruk av en definert sekvensiell testprosedyre for sekundære effektendepunkter viste statistisk signifikante resultater til fordel for Duodopa sammenlignet med OMT for «On»-tid uten plagsom dyskinesi målt med PD-dagbok, «Parkinson's Disease Questionnaire-8» (PDQ-8) «Summary Index», «Clinical Global Impression Change» (CGI-C) poengsum, UPDRS del II-poengsum, og for «Off»-tid målt med PD-dagbok. UPDRS del III-poengsum oppfylte ikke statistisk signifikans.

### Studier med Produodopa

Produodopa er en prodrug kombinasjon av levodopamonofosfat og karbidopamonofosfat (forhold 20:1) i en oppløsning beregnet for 24-timers kontinuerlig subkutan infusjon. Subkutan administrering av Produodopa og intestinal administrering av Duodopa ble vist å ha sammenlignbar levodopa  $C_{max}$  og AUC-parametre, noe som støtter en sammenlignbar effektprofil. Studien viste stabil eksponering for levodopa med fluktuasjonsverdier på henholdsvis 0,262 og 0,404 for Produodopa og Duodopa.

Etter administrering av Produodopa hos friske frivillige oppnås levodopas steady-state raskt, vanligvis innen 2 timer og opprettholdes i løpet av infusjonsperioden. Figur 1 nedenfor viser eksponering for levodopa etter 24-timers administrering av Produodopa.

**Figur 1. Gjennomsnittlig eksponering for levodopa etter 24-timers infusjon med Produodopa**



Resultater fra en annen farmakokinetisk sammenligningsstudie viste at eksponering for levodopa var sammenlignbar mellom Produodopa og Duodopa, da begge ble tilført over en 24-timers periode.

En fase 3, dobbeltblind, «dobbel-dummy», randomisert, aktiv-kontrollert multisenterstudie ble utført for å vurdere effekten av Produodopa hos pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom over 12 uker. Totalt 145 pasienter ble randomisert i forholdet 1:1, og 141 pasienter fikk enten 24-timers kontinuerlig subkutan administrering med Produodopa pluss orale placebokapsler (N = 74) eller 24-timers kontinuerlig subkutan administrering med placeboopløsning pluss orale innkapslede karbidopa-levodopatabletter med umiddelbar frisetting (IR) (N = 67).

Studiepopulasjonen var pasienter med levodopafølsom Parkinsons sykdom hvis motoriske fluktuasjoner ikke var tilstrekkelig kontrollert med gjeldende behandling, og som opplevde minst 2,5 timer «Off»-tid per dag målt med PD-dagbok.

Produodopa viste statistisk signifikante forbedringer fra baseline til uke 12 i «On»-tid uten plagsom dyskinesi og «Off»-tid sammenlignet med gruppen som fikk oral IR karbidopa-levodopa (tabell 7). Andre sekundære endepunkter, motoriske erfaringer i hverdagen, akinesi om morgenen, søvn og livskvalitetsindikatorer, viste ikke statistisk signifikans basert på hierarkisk testprosedyre.

**Tabell 7. Endring fra baseline til endepunkt i primær og viktig sekundær måling**

| Behandlings-gruppe                                                        | N  | Gjennomsnitt ved baseline (SD) | Gjennomsnittlig endring fra baseline til endepunkt (SD) | Minste kvadraters gjennomsnittlig endring | Minste kvadraters gjennomsnittlig forskjell | p-verdi (95 % konfidens-intervall) |
|---------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Primær måling</b>                                                      |    |                                |                                                         |                                           |                                             |                                    |
| «On»-tid uten plagsom dyskinesi (timer) <sup>a</sup>                      |    |                                |                                                         |                                           |                                             |                                    |
| Oral IR karbidopa-levodopa <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>Sekundær måling</b>                                                    |    |                                |                                                         |                                           |                                             |                                    |
| «Off»-tid (timer) <sup>a</sup>                                            |    |                                |                                                         |                                           |                                             |                                    |
| Oral IR karbidopa-levodopa <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 = standardavvik                                                        |    |                                |                                                         |                                           |                                             |                                    |
| <sup>a</sup> Fra Parkinsons sykdom (PD)-dagbok.                           |    |                                |                                                         |                                           |                                             |                                    |
| <sup>b</sup> Oral karbidopa-levodopa tabletter med umiddelbar frisetting. |    |                                |                                                         |                                           |                                             |                                    |

Totalt 110 pasienter fullførte studien. I den dobbeltblinde behandlingsperioden var det 7,5 % (N = 5) av pasientene i gruppen med oral IR karbidopa-levodopa og 35,1 % (N = 26) i Produodopa-gruppen som seponerte prematurt. Den vanligste årsaken til seponering i Produodopa-gruppen var bivirkninger 18,9 % (N = 14). Én av de 74 pasientene i Produodopa-gruppen ble ekskludert fra analysen fordi pasienten ikke hadde valide baselinedata til effektmodellen (N = 73 i tabell 7). En J2R-sensitivitetsanalyse ble også utført for å evaluere analyseresultatene med en mer konservativ tilnærming. Resultatene fra J2R-sensitivitetsanalysen var sammenfallende med resultatene fra den primære analysen.

En åpen, fase 3, enarmet studie ble utført for å evaluere sikkerheten og toleransen til 24-timers daglig eksponering for kontinuerlig subkutan infusjon av Produodopa over 52 uker hos 244 pasienter. Studiepopulasjonen var levodopafølsomme pasienter med Parkinsons sykdom hvis motoriske symptomer ikke var tilstrekkelig kontrollert med gjeldende behandling, og som opplevde minst 2,5 timer «Off»-tid per dag som vurdert av Parkinsons sykdom (PD)-dagbøker. Totalt 137 pasienter fullførte studien. De vanligste årsakene til seponering var bivirkninger (26 %) og trukket samtykke (16 %). Bivirkninger rapportert hos  $\geq 10$  % av pasientene var hendelser på infusjonsstedet, hallusinasjoner, fall, angst og svimmelhet. De vanligste bivirkningene relatert til Produodopa var hendelser på infusjonsstedet som ikke var alvorlige, var av mild eller moderat alvorlighetsgrad og opphørte spontant. Et sammendrag av sikkerhetsprofilen til Produodopa fra denne studien finnes under pkt. 4.8 (se pkt. 4.8 Bivirkninger).

#### Pediatrisk populasjon

Sikkerheten av Produodopa hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått, og bruk hos pasienter under 18 år anbefales ikke.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Produodopa administreres direkte inn i subkutan rom og absorberes raskt og konverteres til levodopa og karbidopa. I en fase 1-studie med friske frivillige kunne levodopa og karbidopa påvises i plasma innen 30 minutter ved første farmakokinetiske innsamlingspunkt. Hos de fleste pasientene ble steady-state oppnådd innen 2 timer etter dosering med Produodopa tilført som laddningsdose, etterfulgt av kontinuerlig infusjon.

For å fastslå absorpsjon av Produodopa på forskjellige subkutane steder fikk friske frivillige administrert Produodopa til magen, armen og låret ved bruk av en treveis overkryssning. Farmakokinetisk analyse fra denne studien viste at de 3 stedene har nesten identisk eksponering for levodopa og karbidopa, noe som tyder på at absorpsjonen av Produodopa er lik på de forskjellige subkutane stedene.

Produodopa omgår tarmen, slik at mat ikke endrer absorpsjon eller eksponering for levodopa/karbidopa.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet av levodopa er moderat lite. Fordelingsforholdet for levodopa mellom erytrocytter og plasma er ca. 1. Levodopa har ubetydelig binding til plasmaproteiner (< 10 %). Levodopa transporteres inn i hjernen via transportmekanismen for store, nøytrale aminosyrer.

Cirka 36 % av karbidopa er bundet til plasmaproteiner. Karbidopa krysser ikke blod-hjernebarrieren.

Både foslevodopa og foskarbidopa har lav binding til plasmaproteiner (24–26 %).

### Biotransformasjon og eliminasjon

Foslevodopa- og foskarbidopa-prodrugs omdannes raskt av alkaliske fosfataser til levodopa og karbidopa. Levodopa metaboliseres hovedsakelig av aromatisk aminosyre-dekarboksylase (AAAD)- og COMT-enzymene. Andre metabolismeveier er transaminering og oksidering. Dekarboksylering av levodopa til dopamin ved hjelp av AAAD er den viktigste enzymatiske veien når enzymhemmer ikke administreres samtidig. O-metylering av levodopa ved hjelp av COMT danner 3-O-metyldopa. Når levodopa administreres sammen med karbidopa, er eliminasjonshalveringstiden for levodopa ca. 1,5 timer.

Karbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter ( $\alpha$ -metyl-3-metoksy-4-hydroksyfenylpropionsyre og  $\alpha$ -metyl-3,4-dihydroksyfenylpropionsyre). Disse to metabolittene skilles primært ut i urinen uforandret eller som glukuronidkonjugater. Uforandret karbidopa står for 30 % av den totale urinutskillelsen. Eliminasjonshalveringstiden for karbidopa er ca. 2 timer.

### Spesielle populasjoner

Produodopa er beregnet for bruk hos pasienter med Parkinsons sykdom som allerede får en stabil dose levodopa oralt, og dosen med Produodopa optimaliseres når pasienten starter behandlingen.

#### Eldre

Effekten av alder på farmakokinetikken til levodopa etter infusjon med Produodopa ble ikke spesifikt evaluert. Studier med levodopa antyder en beskjeden reduksjon av levodopas clearance med økende alder.

## Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Farmakokinetikken til Produodopa hos personer med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon er ikke fastslått.

Den forventede daglige fosformengden fra den høyeste foreslåtte kliniske dosen av foslevodopa/foskarbidopa (6000/300 mg/dag foslevodopa/foskarbidopa) er ca. 700 mg, noe som er betydelig mindre enn det United States National Academy of Sciences angir som øvre grense for diettinntak på 3000 mg/dag. Det finnes imidlertid ingen farmakokinetiske data eller sikkerhetsdata for Produodopa hos pasienter med terminal nyresykdom som krever dialyse. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med terminal nyresykdom ved dialyse som krever behandling med Produodopa, på grunn av nedsatt evne hos nyrene til å eliminere fosfat.

## Kroppsvekt

Effekten av kroppsvekt på farmakokinetikken til levodopa etter infusjon med Produodopa ble ikke spesifikt evaluert. Tidligere studier av levodopa har vist at vekt øker distribusjonsvolumet og kan redusere eksponering for levodopa.

## Kjønn eller rase

Etter administrasjon av Produodopa var eksponeringer for karbidopa og levodopa hos både japanske og Han-kinesiske pasienter sammenlignbare med eksponeringen hos kaukasiske pasienter.

Effekten av kjønn på farmakokinetikken etter infusjon med Produodopa ble ikke spesifikt evaluert. Effekten av kjønn på farmakokinetikken til levodopa er evaluert, og studier antydte at det ikke er klinisk relevant kjønnsrelatert forskjell i eksponering for levodopa. Etter dosering med Produodopa var eksponering for levodopa høyere hos kvinner når vekt ble vurdert ved ca. 18 % basert på AUC.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. I reproduksjonstoksisitetsstudier har både levodopa og kombinasjonen levodopa/karbidopa forårsaket misdannelser i indre organer og skjelett hos kaniner.

Hydrazin er et nedbrytningsprodukt av foskarbidopa. I dyrestudier viste hydrazin merkbar systemisk toksisitet, spesielt ved innånding. Disse studiene rapporterte at hydrazin er hepatotoksisk, har CNS-toksisitet (selv om det ikke er beskrevet etter oral behandling), er gentoksisk og karsinogent (se også pkt. 4.4).

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpesoffer

Natriumhydroksid 10N (til pH-justering)  
Saltsyre, konsentrert (til pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

Uåpnet: 20 måneder.

Etter åpning: Brukes umiddelbart. Legemidlet skal brukes innen 24 timer etter at det er overført fra hetteglasset til sprøyten.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot knusing.

Kan oppbevares i romtemperatur opptil 30 °C i en enkeltperiode på inntil 28 dager. Når et hetteglass er oppbevart ved romtemperatur, skal legemidlet ikke legges tilbake i kjøleskapet. Noter datoen da Produodopa først ble tatt ut av kjøleskapet på angitt plass på esken.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

Legemidlet skal ha romtemperatur før infusjon. Hvis hetteglasset er avkjølt før bruk, skal det tas ut av kjøleskapet og være i romtemperatur uten direkte sollys i 30 minutter. Hvis legemidlet (i hetteglass eller sprøyte) er avkjølt, skal det ikke varmes opp på noen annen måte enn ved romtemperatur. Det skal for eksempel ikke varmes opp i mikrobølgeovn eller i varmt vann.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Total mengde på 10 ml i type I klart, fargeløst hetteglass med grå gummipropp, hette av aluminium og turkis «flip-off»-topp av plast, eske med 7 hetteglass.

Sterile infusjonskomponenter til engangsbruk (sprøyte, infusjonssett og hetteglassadapter) som er kvalifisert for bruk, leveres separat.

Vyafuser-pumpen leveres separat.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Hetteglass er kun til engangsbruk. Hele innholdet i et hetteglass skal overføres til en sprøyte for administrering. Ikke fortynn oppløsningen eller fyll sprøyten med annen oppløsning. Kast hetteglasset når legemidlet er overført til sprøyten.

Ikke bruk et åpnet hetteglass på nytt.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Kast hetteglasset hvis det ikke brukes innen 28 dager i romtemperatur.

Kast sprøyten og eventuelt ubrukt legemiddel i sprøyten når legemidlet har vært i sprøyten i 24 timer. Ikke bruk legemidlet fra samme hetteglass eller samme sprøyte i mer enn 24 timer.

Pakningsvedlegget inneholder bruksanvisning.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie AS  
Postboks 565  
1327 Lysaker

Norge

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

21-14211

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. oktober 2022

Dato for siste fornyelse:

**10. OPPDATERINGSDATO**

23.11.2023