

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Produodopa® 240 mg/ml + 12 mg/ml Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 240 mg Foslevodopa und 12 mg Foscarbidopa.

10 ml enthalten 2 400 mg Foslevodopa und 120 mg Foscarbidopa.

Die Prodrugs Foslevodopa und Foscarbidopa entsprechen pro ml etwa 170 mg Levodopa und 9 mg Carbidopa.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Produodopa enthält ungefähr 1,84 mmol (42,4 mg) Natrium pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung (Infusion).

Produodopa ist eine klare bis leicht opalisierende Lösung in einer Durchstechflasche aus Glas. Die Lösung darf keine Teilchen enthalten. Produodopa kann farblos, gelb oder braun sein und einen Lila- oder Rotstich haben. Farbabweichungen sind zu erwarten und haben keinen Einfluss auf die Produktqualität. Die Lösung kann nach dem Durchstechen des Stopfens oder in der Spritze dunkler werden.

Der pH-Wert beträgt etwa 7,4. Die Osmolalität beträgt etwa 2 200 bis 2 500 mOsm/kg, kann aber auch bei bis zu 2 700 mOsm/kg liegen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der fortgeschrittenen, auf Levodopa-reaktiven Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyperkinesie oder Dyskinesie, wenn verfügbare Kombinationen von Antiparkinsonmitteln nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen geführt haben.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Produodopa wird als kontinuierliche subkutane Infusion 24 Stunden am Tag verabreicht.

Die empfohlene Startinfusionsrate von Produodopa wird festgelegt, indem die tägliche Levodopa-Gabe in Levodopa-Äquivalente (*Levodopa equivalents*, LE) umgerechnet und dann für eine 24-stündige Anwendung erhöht wird (siehe Abschnitt „Einleitung der Behandlung“). Die Dosis kann angepasst werden, um ein klinisches Ansprechen zu erreichen, das die funktionale Zeit im „On“ maximiert und die Anzahl und Dauer der „Off“-Phasen sowie die „On“-Phasen mit beeinträchtigenden Dyskinesien minimiert. Die maximale empfohlene Tagesdosis von Foslevodopa beträgt 6 000 mg (oder 25 ml Produodopa pro Tag, was etwa 4 260 mg Levodopa pro Tag entspricht).

Produodopa ersetzt Arzneimittel, die den Wirkstoff Levodopa enthalten, und Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer. Gegebenenfalls können gleichzeitig andere Arzneimittelklassen für die Behandlung der Parkinson-Krankheit angewendet werden.

#### Einleitung der Behandlung

Patienten, die für eine Behandlung mit Produodopa ausgewählt werden, sollten in der Lage sein, das Applikationssystem selbst oder mit Unterstützung einer betreuenden Person zu verstehen und anzuwenden.

Die Patienten sind vor Beginn der Behandlung mit Produodopa und ggf. danach in der korrekten Anwendung von Produodopa und des Applikationssystems (siehe Abschnitt „Art der Anwendung“) zu schulen.

Vor Beginn der Behandlung mit Produodopa sind drei Schritte erforderlich.

- Schritt 1: Berechnung der LE basierend auf den Arzneimitteln, die Levodopa enthalten und die der Patient während seiner Wachphasen anwendet
- Schritt 2: Bestimmung der stündlichen Infusionsrate von Produodopa
- Schritt 3: Bestimmung des Volumens der Startdosis

Schritt 1: Berechnung der LE basierend auf den Arzneimitteln, die Levodopa enthalten und die der Patient während seiner Wachphasen anwendet

Die Menge an Levodopa aller Formulierungen, die Levodopa enthalten und während der Wachphasen am Tag (typischerweise 16 Stunden/Tag) angewendet werden, wird anhand des entsprechenden Dosismultiplikationsfaktors aus Tabelle 1 in LE umgerechnet und dann zusammengezählt. Bei dieser Berechnung sind nur Levodopa und COMT-Hemmer zu berücksichtigen. Levodopa als Notfallbehandlung und andere Antiparkinson-Arzneimittel oder Therapien, einschließlich Arzneimitteln, die außerhalb der Wachzeit eingenommen werden (z. B. in der Nacht), dürfen in diese Berechnung nicht einbezogen werden. Wenn in einem 24-Stun-

den-Zeitraum COMT-Hemmer angewendet werden, wird unabhängig von der Dosierung des COMT-Hemmers ein Korrekturfaktor auf die Summe der LE angewendet, wie in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1. Berechnung der Levodopa-Äquivalente (LE)**

Levodopa-Formulierung	Dosismultiplikationsfaktor
Sofortige Wirkstofffreisetzung, einschließlich intestinale Anwendung	1
Retard-, kontrollierte oder langfristige Wirkstofffreisetzung <sup>a</sup>	0,75
Wenn ein COMT-Hemmer angewendet wird, ist die Summe der berechneten LE von oben mit <b>1,33<sup>a</sup></b> zu multiplizieren.	
<sup>a</sup> Das in der kombinierten LD/MC/COMT-Hemmer-Formulierung enthaltene Levodopa gilt als sofortige Wirkstofffreisetzung und muss zu den LE aus allen anderen Levodopa-Quellen addiert werden, bevor die Summe mit dem COMT-Hemmer-Korrekturfaktor multipliziert wird (d. h. der COMT-Korrekturfaktor darf nicht auf einzelne LE angewendet werden).	
CD = Carbidopa; LD = Levodopa; COMT = Catechol-O-Methyltransferase; LE = Levodopa-Äquivalente.	

**Schritt 2:** Bestimmung der stündlichen Infusionsrate von Produodopa

Die empfohlenen Anfangsinfusionsraten von Produodopa basierend auf den in Schritt 1 berechneten LE sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Die stündliche Infusionsrate für Produodopa in Tabelle 2 basiert auf der LE-Anwendung eines Patienten während einer typischen Wachphase von 16 Stunden (LE<sub>16</sub>).

Wenn die in Schritt 1 ermittelten LE auf einer längeren oder kürzeren Wachphase basieren, werden die LE auf einen Zeitraum von 16 Stunden angepasst. Für die Anpassung auf einen Zeitraum von 16 Stunden nehmen Sie die in Schritt 1 berechneten LE, teilen sie durch die Anzahl der Stunden, die der Patient üblicherweise wach ist, und multiplizieren sie mit 16. In Tabelle 2 finden Sie dann die empfohlene Anfangsinfusionsrate von Produodopa. Eine Alternative besteht darin, die stündliche Anfangsinfusionsrate gemäß der Formel in Tabelle 2 zu berechnen, wobei X die Anzahl der Wachstunden des Patienten pro Tag ist.

Die in diesem Schritt ermittelte stündliche Infusionsrate wird bei der Programmierung der Pumpe als Basisinfusionsrate eingegeben (Einzelheiten sind der Gebrauchsanweisung der Pumpe zu entnehmen).

**Tabelle 2. Empfohlene stündliche Anfangsinfusionsrate von Produodopa**

LE <sub>16</sub> (LE aus allen oralen Arzneimitteln, die LD enthalten und über eine Wachphase von 16 Stunden angewendet werden [mg])	Empfohlene stündliche Anfangsinfusionsrate von Produodopa (ml/h) <sup>a</sup> , verabreicht über 24 Stunden
< 400	0,15
400–499	0,15–0,17
500–599	0,17–0,20
600–699	0,20–0,24
700–799	0,24–0,27
800–899	0,27–0,30
900–999	0,30–0,34
1 000–1 099	0,34–0,37
1 100–1 199	0,37–0,40
1 200–1 299	0,40–0,44
1 300–1 399	0,44–0,47
1 400–1 499	0,47–0,51
1 500–1 599	0,51–0,54
1 600–1 699	0,54–0,57
1 700–1 799	0,57–0,61
1 800–1 899	0,61–0,64
1 900–1 999	0,64–0,68
2 000–2 099	0,68–0,71
2 100–2 199	0,71–0,74
2 200–2 299	0,74–0,78
2 300–2 399	0,78–0,81
2 400–2 499	0,81–0,84
2 500–2 599	0,84–0,88
2 600–2 699	0,88–0,91
2 700–2 799	0,91–0,94
2 800–2 899	0,94–0,98
2 900–2 999	0,98–1,01
3 000–3 099	1,01–1,04
> 3 100	1,04

<sup>a</sup> Die stündliche Infusionsrate kann mit der folgenden Formel berechnet werden, wobei X die Anzahl der Wachstunden des Patienten ist, die zur Bestimmung der LE herangezogen wird (z. B. X = 16 in der Tabelle oben).

$$\text{Stündliche Infusionsrate (ml/h)} = [(\text{LE} \cdot 0,92 \cdot 1,41) / 240] / X$$

Getroffene Annahmen zur Berechnung für die „Empfohlene stündliche Anfangsinfusionsrate von Produodopa“:

- Die gesamten täglichen LE über 16 Stunden werden um 50 % erhöht, um die 24-Stunden-Dosierung zu erreichen.
- Subkutanes Foslevodopa ist um 8 % stärker bioverfügbar als enteral resorbiertes Levodopa.
- Das Verhältnis der Molekulargewichte von Foslevodopa und Levodopa beträgt 1,41:1.
- Ein Milliliter Produodopa enthält 240 mg Foslevodopa und 12 mg Foscarbidopa.
- Die meisten Parkinson-Patienten werden in der Wachphase mit oralen Parkinson-Medikamenten behandelt (in der Regel über einen Behandlungszeitraum von 16 Stunden/Tag); wenn die über den 16-Stunden-Zeitraum benötigte Foslevodopa-Menge berechnet wurde, wird sie durch 240 mg geteilt. Daraus ergibt sich die über den 16-Stunden-Zeitraum benötigte Anzahl an Millilitern. Diese wird dann durch 16 geteilt und ergibt die stündliche Infusionsrate.

LE = Levodopa-Äquivalente; LD = Levodopa.

### Schritt 3: Bestimmung des Volumens der Startdosis

Unmittelbar vor Beginn der stündlichen Infusion kann eine Startdosis verabreicht werden, um eine schnelle symptomatische Kontrolle zu erreichen, wenn die Produodopa-Therapie in einer Off-Phase begonnen wird (oder wenn die Pumpe länger als 3 Stunden ausgeschaltet war). Die Startdosis kann entweder über die Pumpe oder in Form von oralen Levodopa/Carbidopa-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung verabreicht werden.

In Tabelle 3 finden Sie das empfohlene Volumen der Startdosis (ml) von Produodopa, das in die Pumpe zu programmieren ist (Einzelheiten stehen in der Gebrauchsanweisung der Pumpe), und die entsprechende Menge von Levodopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (mg), unabhängig vom gleichzeitig angewendeten peripheren Hemmer der DOPA-Decarboxylase (z. B. Carbidopa, Benzerazid).

**Tabelle 3. Bestimmung des für die Startdosis empfohlenen Produodopa-Volumens**

Empfohlenes Volumen der Startdosis (ml), das in die Pumpe zu programmieren ist	Ungefähre entsprechende Levodopa-Menge (mg)
0,6	100
0,9–1,2	150–200
1,5–1,8	250–300
2,0	350

0,1 ml Produodopa enthalten 24 mg Foslevodopa (entspricht ungefähr 17 mg Levodopa). Die Pumpe kann eine Startdosis von 0,1 ml bis maximal 3,0 ml in 0,1-ml-Schritten abgeben.

### Optimierung und Erhaltungsdosis

Der Arzt kann die stündliche Anfangsinfusionsrate anpassen, um das optimale klinische Ansprechen für den Patienten zu erreichen. Die stündliche Infusionsrate wird kontinuierlich über die tägliche Infusionsdauer von 24 Stunden verabreicht. Nach Bedarf kann der Arzt zwei alternative stündliche Infusionsraten (niedrig/hoch) programmieren und aktivieren. Alle Infusionsraten können in Schritten von 0,01 ml/h (entspricht etwa 1,7 mg Levodopa/Stunde) angepasst werden und sollten 1,04 ml/h (oder etwa 4 260 mg Levodopa pro Tag [6 000 mg Foslevodopa pro Tag]) nicht überschreiten. Die Pumpe hat einen gesicherten Zugang, um zu verhindern, dass Patienten Änderungen an den vorprogrammierten Flussraten oder der Extradosis-Funktion vornehmen.

Produodopa kann nach Ermessen des Arztes allein oder, falls erforderlich, gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit angewendet werden. Während der Produodopa-Infusion kann eine Reduzierung anderer Begleitmedikationen zur Behandlung der Parkinson-Krankheit und eine darauffolgende Anpassung der Produodopa-Dosierung erwogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Produodopa mit anderen Arzneimitteln, die Levodopa enthalten oder den synaptischen Dopaminspiegel signifikant regulieren (wie COMT-Hemmer), wurde nicht untersucht.

### Alternative Flussrate

Es können 2 alternative Infusionsraten (niedrig/hoch) zur Anwendung durch den Patienten in die Pumpe programmiert werden. Die alternativen Infusionsraten müssen vom Arzt aktiviert und vorprogrammiert werden und können vom Patienten ausgewählt werden, um geänderten funktionellen Anforderungen Rechnung zu tragen, z. B. Senkung der Dosis bei Nacht oder Erhöhung der Dosis bei längerer intensiver Aktivität (Einzelheiten hierzu finden Sie in der Gebrauchsanweisung der Pumpe).

### Extradosen

Wenn die Funktion vom Arzt aktiviert wird, können die Patienten selbstständig eine Extradosis anwenden, um akute „Off“-Symptome, die während der kontinuierlichen Infusion auftreten, zu behandeln. Das Volumen der Extradosis kann aus 5 Optionen ausgewählt werden (siehe Tabelle 4). Die Extradosis-Funktion ist auf maximal eine Extradosis pro Stunde beschränkt. Wenn der Patient in einem Behandlungszeitraum von 24 Stunden/Tag 5 oder mehr Extradosen anwendet, ist eine Änderung der Basisinfusionsrate in Betracht zu ziehen. Ob diese Funktion aktiviert wird sowie der erforderliche zeitliche Mindestabstand zwischen den Extradosen wird vom Arzt festgelegt und kann vom Patienten nicht geändert werden (Einzelheiten zur Programmierung der Extradosis-Funktion finden Sie in der Gebrauchsanweisung der Pumpe).

Tabelle 4. Extradosis-Option für Produodopa

Produodopa-Volumen (ml)	Levodopa-Äquivalente (mg)
0,10	17
0,15	25,5
0,20	34
0,25	42,5
0,30	51

#### Art der Anwendung

Produodopa wird subkutan verabreicht, vorzugsweise in den Bauchraum, wobei eine Entfernung von 5 cm vom Bauchnabel eingehalten werden muss. Bei der Vorbereitung und Anwendung dieses Produkts ist eine aseptische Technik einzuhalten. Das Infusionsset (Kanüle) kann bei kontinuierlicher Infusion bis zu 3 Tage am selben Ort verbleiben. Wechseln Sie die Infusionsstelle mindestens alle 3 Tage und verwenden Sie ein neues Infusionsset. Es wird empfohlen, dass sich neue Infusionsstellen mindestens 2,5 cm von den innerhalb der vorangegangenen 12 Tage verwendeten Stellen entfernt befinden. Die Produodopa-Infusion darf nicht an druckempfindlichen, geröteten oder verhärteten Stellen oder an Stellen mit einem blauen Fleck verabreicht werden. Verwenden Sie zur Verabreichung von Produodopa ausschließlich die Vyafuser-Pumpe (Einzelheiten hierzu finden Sie in der Gebrauchsanweisung der Pumpe) und sterile Einweginfusionskomponenten (Spritze, Infusionsset und Adapter für die Durchstechflasche), die für den Gebrauch zugelassen sind. Die Patienten sind vor Beginn der Behandlung und ggf. danach in der korrekten Anwendung von Produodopa und des Applikationssystems (Pumpe, Durchstechflasche mit Lösung, Adapter für die Durchstechflasche, Spritze, Infusionsset, Tragezubehör, wiederaufladbarer Akku und Ladegerät) zu schulen.

In einer pharmakokinetischen Crossover-Studie ergab die Anwendung von Produodopa an Arm und Oberschenkel eine nahezu gleiche Exposition wie die Anwendung am Bauch (siehe Abschnitt 5.2 „Resorption“). Die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung an Arm und Oberschenkel wurde nicht untersucht.

Das Arzneimittel ist wie in Abschnitt 6.4 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung“ beschrieben aufzubewahren und zu behandeln. Die Arzneimittelfläschchen sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Sobald der Inhalt einer Durchstechflasche in die Spritze aufgezogen wurde, muss der Inhalt der Spritze innerhalb von 24 Stunden verabreicht werden. Gebrauchte Durchstechflaschen und Spritzen sind entsprechend den lokalen Vorschriften zu entsorgen. Spritzen müssen gemäß den Anweisungen des Arztes entsorgt werden, selbst wenn noch Restmengen des Arzneimittels darin enthalten ist (siehe Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung“).

#### Unterbrechung der Therapie

Ein plötzliches Absetzen oder eine schnelle Reduzierung der Dosis von Produodopa ohne Anwendung einer anderen dopaminergen Therapie ist generell zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Produodopa kann ohne weitere Maßnahmen für kurze Zeit unterbrochen werden, z. B. beim Duschen. Bei Unterbrechungen von mehr als einer Stunde sollte ein neues Infusionsset (Schlauch und Kanüle) verwendet und an eine andere Infusionsstelle gewechselt werden. Wenn die Infusion länger als 3 Stunden unterbrochen wurde, kann der Patient sich auch selbst eine Startdosis verabreichen, falls diese Funktion vom Arzt aktiviert wurde, um die Symptomkontrolle schnell wieder herzustellen.

Wenn die Behandlung mit Produodopa über einen längeren Zeitraum (> 24 Stunden) unterbrochen oder dauerhaft abgebrochen wird, sollte der Arzt eine geeignete andere dopaminerge Therapie (z. B. orales Levodopa/Carbidopa) verordnen. Die Behandlung mit Produodopa kann jederzeit entsprechend den Anweisungen zur Einleitung der Behandlung mit Produodopa wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 „Einleitung der Behandlung“).

#### Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Produodopa wurde in keiner speziellen Patientengruppe untersucht. Produodopa ist für die Anwendung bei Parkinson-Patienten vorgesehen, die bereits eine stabile orale Levodopa-Dosis erhalten und deren Produodopa-Dosis nach Beginn der Behandlung optimiert wird. Daher ist nicht zu erwarten, dass sich die kovarianten Wirkungen auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit auswirken. Weitere Informationen zur Pharmakokinetik von Levodopa und Carbidopa bei speziellen Patientengruppen finden Sie unter Abschnitt 5.2.

### 4.3 Gegenanzeigen

Produodopa ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Winkelblockglaukom
- schwerer Herzinsuffizienz
- akutem Schlaganfall
- schwerer Herzrhythmie
- Nicht selektive MAO-Hemmer und selektive MAO-A-Hemmer dürfen nicht gleichzeitig mit Produodopa angewendet werden. Diese Inhibitoren müssen mindestens zwei Wochen vor Therapiebeginn mit Produodopa abgesetzt werden. Produodopa kann gleichzeitig mit der vom Hersteller empfohlenen Dosis eines MAO-Hemmers mit Selektivität für MAO-B (z. B. Selegilin-HCl) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

- Erkrankungen, bei denen Adrenergika kontraindiziert sind, z. B. Phäochromozytom, Schilddrüsenüberfunktion und Cushing-Syndrom.

Da Levodopa maligne Melanome aktivieren kann, darf Produodopa nicht bei Patienten mit verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautveränderungen oder Melanomen in der Anamnese verwendet werden.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Produodopa

Die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten allgemein für Levodopa und daher auch für Produodopa.

- Produodopa wird für die Behandlung von durch Arzneimittel verursachte extrapyramidale Reaktionen nicht empfohlen.
- Die Produodopa-Therapie sollte bei Patienten mit schweren Herz-Kreislauf- oder Lungenerkrankungen, Bronchialasthma, einer Nieren-, Leber- oder endokrinen Erkrankung sowie bei Patienten mit peptischen Ulzera oder Krampfanfällen in der Anamnese mit Vorsicht erfolgen.
- Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt und residualer Vorhof-, AV-Knoten- oder Kammerarrhythmie sollte die Herzfunktion während des Zeitraums der anfänglichen Dosisanpassungen mit besonderer Sorgfalt überwacht werden.
- Alle Patienten, die mit Produodopa behandelt werden, sollten sorgfältig im Hinblick auf die Entwicklung von psychischen Veränderungen, Depression mit Suizidneigung und anderen schwerwiegenden psychischen Veränderungen beobachtet werden. Patienten, die an einer Psychose leiden oder gelitten haben, müssen mit Vorsicht behandelt werden. Bei Patienten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Therapien, die Levodopa enthalten, einschließlich Produodopa, behandelt werden, können vermehrt Halluzinationen auftreten. Beim Auftreten solcher Symptome wird eine Überprüfung der Behandlung empfohlen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika mit Dopamin-Rezeptor-blockierenden Eigenschaften, insbesondere D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, sollte mit Vorsicht erfolgen, und der Patient sollte engmaschig auf einen Verlust der Anti-Parkinson-Wirkung oder eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit einem chronischen Weitwinkelglaukom können mit Vorsicht mit Produodopa behandelt werden, vorausgesetzt, dass der Augennendruck gut kontrolliert und der Patient sorgfältig auf Veränderungen des Augennendrucks überwacht wird.
- Produodopa kann eine orthostatische Hypotonie verursachen. Deshalb sollte Produodopa bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine orthostatische Hypotonie verursachen können, mit Vorsicht angewendet werden, siehe Abschnitt 4.5.
- Levodopa ist bei Parkinson-Patienten mit Somnolenz und mit Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle in Verbindung gebracht worden, daher ist beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.7).
- Ein Symptomkomplex, der dem malignen neuroleptischen Syndrom (MNS) ähnelt, einschließlich Muskelsteifheit, erhöhter Körpertemperatur, psychischen Veränderungen (z. B. Agitiertheit, Verwirrtheit, Koma) und eines erhöhten Spiegels der Serum-Kreatinphosphokinase, wurde bei Patienten beobachtet, bei denen Anti-Parkinson-Mittel abrupt abgesetzt wurden. In seltenen Fällen wurden bei Parkinson-Patienten eine sekundäre Rhabdomyolyse als Folge des MNS oder schwere Dyskinesien beobachtet. Deshalb sollten Patienten sorgfältig überwacht werden, wenn die Dosis der Levodopa/Carbidopa-Kombination abrupt reduziert oder abgesetzt wird, insbesondere Patienten, die Antipsychotika erhalten. Im Zusammenhang mit Produodopa ist weder über MNS noch über Rhabdomyolyse berichtet worden.
- Die Patienten sollten regelmäßig im Hinblick auf eine Entwicklung von Störungen der Impulskontrolle überwacht werden. Es sollte sowohl Patienten als auch Pflegenden bewusst gemacht werden, dass sich im Verhalten von Patienten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen Levodopa enthaltenden dopaminergen Arzneimitteln, einschließlich Produodopa, behandelt werden, Symptome einer Störung der Impulskontrolle, einschließlich Spielsucht/pathologischem Spielen, Libido-steigerung und Hypersexualität, zwanghaftem Geldausgeben oder Kaufverhalten, Fressattacken/Binge Eating und zwanghaftem Essen, zeigen können. Es wird empfohlen, die Therapie zu überwachen, sollten sich solche Symptome entwickeln.
- Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Parkinson-Patienten ein höheres Risiko zur Melanomentwicklung als die allgemeine Bevölkerung tragen. Es ist unklar, ob das beobachtete erhöhte Risiko durch Morbus Parkinson oder andere Faktoren, wie Medikamente zur Behandlung des Morbus Parkinson, bedingt ist. Daher wird Patienten und Versorgern geraten, bei Anwendung von Produodopa, unabhängig von der Indikation, regelmäßig im Hinblick auf Melanome zu beobachten. Idealerweise sollten regelmäßige Hautuntersuchungen durch kompetente Fachleute durchgeführt werden (z. B. Dermatologen).
- Bei einigen Patienten wurde unter der Behandlung mit Carbidopa/Levodopa ein Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) beobachtet. Hierbei handelt es sich um eine Suchterkrankung, die zu einer übermäßigen Anwendung des Produkts führt. Vor Behandlungsbeginn müssen Patienten und Betreuer vor dem potenziellen Risiko der Entwicklung eines DDS gewarnt werden.
- Es kann erforderlich sein, die Produodopa-Dosis nach unten anzupassen, um Levodopa-induzierte Dyskinesien zu vermeiden.
- Bei einer längeren Therapie mit Produodopa wird die regelmäßige Kontrolle der Leber-, hämatopoetischen, Herz-Kreislauf- und Nierenfunktion empfohlen.

- Produodopa enthält Hydrazin, ein Abbauprodukt von Foscarbidopa, welches genotoxisch und wahrscheinlich karzinogen sein kann. Die durchschnittliche Tagesdosis Produodopa beträgt etwa 2 541 mg Foslevodopa und 127 mg Foscarbidopa. Die empfohlene maximale Tagesdosis Produodopa beträgt 6 000 mg Foslevodopa und 300 mg Foscarbidopa. Dies bedeutet eine durchschnittliche Hydrazinaufnahme von 0,2 mg/Tag mit einer Maximalaufnahme von 0,5 mg/Tag. Die klinische Relevanz dieser Hydrazinaufnahme ist unbekannt.
- Eine eingeschränkte Fähigkeit, das Verabreichungs-System zu bedienen, kann zu Komplikationen führen. Bei solchen Patienten sollte ein Pfleger (z. B. Pflegefachkraft oder naher Verwandter) den Patienten unterstützen.
- Eine plötzliche oder allmähliche Verschlechterung der Bradykinese kann auf eine Verstopfung der Vorrichtung, aus welchem Grund auch immer, hinweisen und muss untersucht werden.
- Polyneuropathie wurde bei Patienten berichtet, die mit Levodopa/Carbidopa behandelt wurden. Vor Therapiebeginn sollten Patienten bezüglich ihrer Vorgeschichte oder Anzeichen einer vorliegenden Polyneuropathie sowie bekannter Risikofaktoren untersucht werden. Führen Sie diese Untersuchung auch nach Start der Therapie in regelmäßigen Abständen durch.
- Bei Patienten, die Produodopa erhielten, wurden Ereignisse an der Infusionsstelle (siehe Abschnitt 4.8) berichtet. Um das Risiko zu verringern, werden aseptische Methoden bei der Anwendung des Arzneimittels und ein häufiger Wechsel der Infusionsstelle empfohlen. In klinischen Studien kam es bei wenigen Patienten, die Reaktionen an der Infusionsstelle berichteten, auch zu Infektionen an der Infusionsstelle. Daher wird eine sorgfältige Überwachung hinsichtlich schwerwiegender Reaktionen und Infektionen an der Infusionsstelle empfohlen.

#### Produodopa enthält Natrium

Produodopa enthält 42,4 mg (etwa 1,84 mmol) Natrium pro ml, entsprechend 2,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 54 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

Produodopa ist reich an Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Produodopa durchgeführt. Die folgenden Wechselwirkungen sind aus der generischen Kombination von Levodopa/Carbidopa bekannt.

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Produodopa mit den folgenden Arzneimitteln geboten:

##### Antihypertensiva

Eine symptomatische orthostatische Hypotonie trat auf, als eine Kombination von Levodopa und einem Decarboxylase-Hemmer der Behandlung von Patienten hinzugefügt wurde, die bereits Antihypertensiva erhielten. Eine Dosisanpassung des Antihypertensivums kann erforderlich sein.

##### Antidepressiva

Selten wurde über Nebenwirkungen, u. a. Hypertonie und Dyskinesie, berichtet, die bei der gleichzeitigen Anwendung von trizyklischen Antidepressiva (z. B. Amoxapin und Trimipramin) und Carbidopa/Levodopa-Präparaten auftraten.

##### COMT-Hemmer (z. B. Tolcapon, Entacapon, Opicapon)

Die gleichzeitige Anwendung von COMT(Catechol-O-Methyltransferase)-Hemmern und Produodopa kann die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöhen. Die Produodopa-Dosis muss möglicherweise angepasst werden.

##### Andere Arzneimittel

Dopaminrezeptorantagonisten (einige Antipsychotika wie Phenothiazine, Butyrophenone und Risperidon sowie Antiemetika, z. B. Metoclopramid), Benzodiazepine, Isoniazid, Phenytoin und Papaverin können die therapeutische Wirkung von Levodopa verringern. Patienten, die diese Arzneimittel zusammen mit Produodopa einnehmen, sollten engmaschig in Bezug auf einen Verlust des therapeutischen Ansprechens überwacht werden.

MAO-Hemmer sind kontraindiziert bei Patienten, die Produodopa anwenden, mit Ausnahme von MAO-B-Hemmern, die selektiv für MAO Typ B sind (z. B. Selegilin-HCl). Die Produodopa-Dosis muss möglicherweise verringert werden, wenn ein MAO-Inhibitor mit Selektivität für MAO Typ B hinzugefügt wird.

Die gleichzeitige Anwendung von Selegilin und Levodopa/Carbidopa ist mit schwerer orthostatischer Hypotonie in Verbindung gebracht worden.

Amantadin hat eine synergistische Wirkung mit Levodopa und kann die mit Levodopa verbundenen unerwünschten Wirkungen verstärken. Eine Anpassung der Produodopa-Dosis kann erforderlich sein.

Sympathomimetika (z. B. Adrenergika wie Salbutamol, Phenylephrin, Isoproterenol, Dobutamin) können die kardiovaskulären unerwünschten Wirkungen verstärken, die mit Levodopa im Zusammenhang stehen.

Foscarbidopa wurde in vitro als potenzieller Induktor von CYP1A2 identifiziert. Produodopa sollte in Kombination mit empfindlichen CYP1A2-Substraten (z. B. Fluvoxamin, Clozapin, Koffein, Theophyllin, Duloxetin und Melatonin) mit Vorsicht verordnet werden. Es wurden keine klinischen DDI-Studien zur Beurteilung der klinischen Relevanz dieses Befundes durchgeführt.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Produodopa bei schwangeren Frauen vor. Tierversuche mit Levodopa und Carbidopa haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, siehe Abschnitt 5.3. Produodopa wird während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Kontrazeption anwenden, nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für den Fötus.

##### Stillzeit

Levodopa und möglicherweise Levodopa-Metaboliten gehen in die menschliche Muttermilch über. Es gibt Anzeichen, dass die Milchbildung während der Behandlung mit Levodopa unterdrückt wird.

Es ist nicht bekannt, ob Carbidopa oder dessen Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Daten zeigen einen Übergang von Carbidopa in die Milch.

Über die Auswirkungen von Produodopa oder dessen Metaboliten auf Neugeborene/Säuglinge liegen nur unzureichende Informationen vor. Frauen sollten während der Anwendung von Produodopa nicht stillen.

##### Fertilität

In Reproduktionsstudien wurden bei Ratten, die Levodopa/Carbidopa erhielten, keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Produodopa kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Levodopa und Carbidopa können Benommenheit und orthostatische Hypotonie hervorrufen. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten. Patienten, die mit Produodopa behandelt werden und bei denen Somnolenz und/oder Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle auftreten, müssen darauf hingewiesen werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder keinen Tätigkeiten nachgehen dürfen, bei denen sie sich selbst oder andere aufgrund verminderter Aufmerksamkeit dem Risiko schwerer Verletzungen oder des Todes aussetzen (z. B. beim Bedienen von Maschinen), bis solche wiederkehrenden Episoden und Somnolenz nicht mehr auftreten, siehe auch Abschnitt 4.4.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 10\%$ ), die in allen Phase-3-Studien bei mit Produodopa behandelten Patienten berichtet wurden, waren Ereignisse an der Infusionsstelle (Erythem, Cellulitis, Knoten, Schmerzen, Ödeme, Reaktionen an der Infusionsstelle und Infektionen an der Infusionsstelle), Halluzinationen, Stürze und Angstzustände.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in allen Phase-3-Studien bei Patienten berichtet wurden, die mit Produodopa behandelt wurden (379 Patienten mit einer Gesamtexposition von 414,3 Personenjahren, 230 Probanden mit einer Exposition von  $\geq 6$  Monaten, 204 Probanden mit einer Exposition von  $\geq 12$  Monaten), oder Daten zum Duodopa-Gel zur intestinalen Anwendung, basierend auf den während der Behandlung aufgetretenen Häufigkeiten, unabhängig von der zugewiesenen Kausalität, sind in Tabelle 5 nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen basieren auf der folgenden Einstufung: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000$  bis  $< 1/1\,000$ ); und sehr selten ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabelle 5. Auflistung der Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Cellulitis an der Infusionsstelle Infektionen an der Infusionsstelle Harnwegsinfektion <sup>b</sup>
	Häufig <sup>a</sup>	Abszess an der Infusionsstelle
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie <sup>b</sup>
	Gelegentlich	Leukopenie <sup>b</sup> Thrombozytopenie <sup>b</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion <sup>b,e</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Angstzustände Depression Halluzinationen <sup>c</sup>
	Häufig	Ungewöhnliche Träume <sup>b</sup> Agitiertheit <sup>b</sup> Verwirrheitszustände Wahnvorstellungen Impulskontrollstörungen Schlaflosigkeit Paranoia psychische Störungen Schlafattacken <sup>b</sup> Schlafstörung <sup>b</sup> Suizidgedanken
	Gelegentlich	Vollendeter Suizid <sup>b</sup> Demenz <sup>b</sup> Orientierungslosigkeit <sup>b</sup> Dopaminerges Dysregulationssyndrom Euphorische Stimmung <sup>b</sup> Furcht <sup>b</sup> Libidozunahme <sup>b</sup> Alptraum <sup>b</sup> Suizidversuch <sup>b</sup>
	Selten	Anomales Denken <sup>b</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kognitive Störungen Schwindel Posturaler Schwindel Dyskinesien Dystonie Kopfschmerzen Hypoästhesie On-Off-Phänomen Parästhesie Polyneuropathie <sup>d</sup> Somnolenz Synkope Tremor <sup>b</sup>
	Gelegentlich	Ataxie <sup>b</sup> Krämpfe <sup>b</sup> Gangstörung <sup>b</sup>
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Winkelblockglaukom <sup>b</sup> Blepharospasmus <sup>b</sup> Diplopie <sup>b</sup> Optische ischämische Neuropathie <sup>b</sup> Verschwommenes Sehen <sup>b</sup>
Herzerkrankungen	Häufig	Unregelmäßiger Herzschlag <sup>b</sup>
	Gelegentlich	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie Hypotonie Orthostatische Hypotonie
	Gelegentlich	Phlebitis <sup>b</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raumes und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe Schmerzen im Oropharynx <sup>b</sup>
	Gelegentlich	Dysphonie <sup>b</sup>
	Selten	Anomale Atmung <sup>b</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Spannungsgefühl im Abdomen <sup>b</sup> Bauchschmerzen Verstopfung Durchfall Mundtrockenheit

		Dysgeusie <sup>b</sup> Dyspepsie <sup>b</sup> Dysphagie <sup>b</sup> Blähungen <sup>b</sup> Übelkeit Erbrechen
	Gelegentlich	Vermehrte Speicheldrüsensekretion <sup>b</sup>
	Selten	Zähneknirschen <sup>b</sup> Speichelverfärbung <sup>b</sup> Glossodynie <sup>b</sup> Schluckauf <sup>b</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Kontaktdermatitis <sup>b</sup> Hyperhidrosis <sup>b</sup> Pruritus Hautausschlag
	Gelegentlich	Alopezie <sup>b</sup> Erytheme <sup>b</sup> Urtikaria <sup>b</sup>
	Selten	Verfärbung von Schweiß <sup>b</sup> Malignes Melanom <sup>b</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelkrämpfe Nackenschmerzen <sup>b</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Harninkontinenz Harnverhaltung
	Gelegentlich	Verfärbung des Urins <sup>b</sup>
	Selten	Priapismus <sup>b</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Erytheme an der Infusionsstelle Reaktionen an der Infusionsstelle Knoten an der Infusionsstelle Ödeme an der Infusionsstelle Schmerzen an der Infusionsstelle
	Häufig <sup>a</sup>	Asthenie Fatigue Blutergüsse an der Infusionsstelle Abschuppung an der Infusionsstelle Extravasation an der Infusionsstelle Hämatom an der Infusionsstelle Blutung an der Infusionsstelle Induration an der Infusionsstelle Entzündung an der Infusionsstelle Reizung an der Infusionsstelle Raumforderung an der Infusionsstelle Papeln an der Infusionsstelle Pruritus an der Infusionsstelle Ausschlag an der Infusionsstelle Schwellung der Infusionsstelle Unwohlsein Periphere Ödeme Schmerzen <sup>b</sup>
	Gelegentlich	Brustschmerzen <sup>b</sup>
Untersuchungen	Häufig	Erhöhter Aminosäurespiegel (Methylmalonsäure erhöht) <sup>b</sup> Homocysteinspiegel im Blut erhöht <sup>b</sup> Verringerter Vitamin-B6-Wert Vitamin-B12-Mangel <sup>b</sup> Gewichtsabnahme Gewichtszunahme <sup>b</sup>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig	Sturz

<sup>a</sup> Häufige unerwünschte Ereignisse an der Infusionsstelle sind genannt, wenn  $\geq 2\%$ .

<sup>b</sup> Diese Nebenwirkungen wurden mit dem Duodopa-Gel zur intestinalen Anwendung als arzneimittelbezogene Nebenwirkungen identifiziert. Diese Ereignisse wurden jedoch nicht als Nebenwirkungen von Produodopa angesehen.

<sup>c</sup> Halluzinationen umfassen Halluzinationen, visuelle Halluzinationen, akustische Halluzinationen, olfaktorische Halluzinationen, taktile Halluzinationen und gemischte Halluzinationen.

<sup>d</sup> Polyneuropathie umfasst periphere Neuropathie, Polyneuropathie, verringertes Vibrationsempfinden, periphere sensorische Neuropathie, Sensibilitätsstörung und Sensibilitätsverlust.

<sup>e</sup> Basierend auf Daten nach der Markteinführung

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Ereignisse an der Infusionsstelle

In den Phase-3-Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Produodopa Reaktionen an der Infusionsstelle 77,6 % (N=294) und Infektionen an der Infusionsstelle 41,4 % (N=157). In den klinischen Studien wurden unter Produodopa Ereignisse an der Infusionsstelle beobachtet, darunter Reaktionen und Infektionen an der Infusionsstelle, die häufig bei subkutanen Infusionen auftreten. Die meisten Ereignisse an der Infusionsstelle waren nicht schwerwiegend, leicht oder mittelschwer und klangen spontan oder unter Behandlung, z. B. mit Antibiotika, und/oder nach einer Inzision und Drainage ab. Drei Patienten mit Infektionen an der Infusionsstelle hatten eine Sepsis, die zur Hospitalisierung führte. Achten Sie auf Hautveränderungen an der Infusionsstelle, die auf eine mögliche Infektion hindeuten könnten, z. B. Rötung in Verbindung mit Erwärmung, Schwellung, Schmerzen und Verfärbung, wenn Druck auf die Stelle ausgeübt wird. Bei der Anwendung dieses Medikaments sind aseptische Techniken zu befolgen; ziehen Sie bei Auftreten dieser Hautveränderungen in Betracht, die Infusionsstelle häufiger als jeden dritten Tag zu wechseln und ein neues Infusionsset zu verwenden. Es wird empfohlen, dass neue Infusionsstellen mindestens 2,5 cm von den innerhalb der vorangegangenen 12 Tage verwendeten Stellen entfernt gewählt werden.

**Laborwerte:** Über die folgenden Abnormalitäten der Laborwerte ist bei der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa berichtet worden, sie sollten bei der Behandlung von Patienten mit Produodopa beachtet werden: Erhöhte Werte von Harnstickstoff, alkalischen Phosphatasen, S-AST, S-ALT, LDH, Bilirubin, Blutzucker, Kreatinin, Harnsäure und positiver Coomb-Test sowie verminderte Hämoglobin- und Hämatokritwerte. Über Leukozyten, Bakterien und Blut im Urin wurde berichtet. Levodopa/Carbidopa, und somit Produodopa, können eine falsch positive Reaktion hervorrufen, wenn Teststreifen für die Prüfung auf Ketone im Urin verwendet werden; diese Reaktion wird durch Kochen der Urinprobe nicht verändert. Bei Einsatz von Glucose-Oxidase-Verfahren besteht hinsichtlich Glucosurie die Möglichkeit falsch negativer Ergebnisse.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

## 4.9 Überdosierung

Bei Verdacht auf eine Überdosierung von Produodopa ist die Infusion sofort zu unterbrechen. Die Behandlung einer akuten Überdosierung von Produodopa ist im Allgemeinen die gleiche wie eine akute Überdosierung von Levodopa: Pyridoxin ist jedoch zur Umkehrung der Wirkung von Produodopa nicht wirksam. Eine EKG-Überwachung sollte durchgeführt und der Patient sorgfältig auf eine mögliche Entwicklung von Herzarrhythmien hin überwacht werden. Falls erforderlich, sollte eine geeignete antiarrhythmische Behandlung eingeleitet werden. Die Patienten müssen außerdem auf Hypotonie überwacht werden. Die Möglichkeit, dass der Patient andere Arzneimittel zusammen mit Produodopa eingenommen hat, sollte in Erwägung gezogen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Foslevodopa und Decarboxylasehemmer, ATC-Code: N04BA07

#### Wirkmechanismus

Produodopa (Foslevodopa/Foscarbidopa 240 mg/12 mg pro ml Infusionslösung) ist eine Prodrug-Kombination aus Levodopa-Monophosphat und Carbidopa-Monophosphat (Verhältnis 20:1) in einer Lösung zur kontinuierlichen subkutanen Infusion über 24 Stunden/Tag bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit, die mit der derzeitigen medikamentösen Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Foslevodopa und Foscarbidopa werden im Körper in Levodopa und Carbidopa umgewandelt. Levodopa lindert die Symptome der Parkinson-Krankheit nach einer Decarboxylierung im Gehirn zu Dopamin. Carbidopa, das die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreitet, hemmt die extrazerebrale Decarboxylierung von Levodopa zu Dopamin. Das bedeutet, dass eine größere Menge Levodopa für den Transport in das Gehirn und die Umformung in Dopamin zur Verfügung steht.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Die subkutane Anwendung von Produodopa und die intestinale Anwendung von Duodopa zeigten vergleichbare  $C_{max}$ - und AUC-Parameter und einen ähnlichen Fluktuationsgrad für Levodopa, was auf ein vergleichbares Wirksamkeitsprofil hindeutet. Produodopa senkt bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit, die auf Levodopa ansprechen, die motorischen Fluktuationen und verlängert die Zeit im On, da es die gleichen Levodopa-Konzentrationen wie Duodopa erreicht. Die motorischen Fluktuationen und Hyper- oder Dyskinesien werden dadurch reduziert, dass die Plasmakonzentrationen von Levodopa innerhalb des individuellen therapeutischen Fensters auf einem gleichmäßigen Niveau gehalten werden. Die therapeutische Wirkung auf motorische Symptome (On-Phasen) wird am ersten Behandlungstag erreicht.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### Studien mit Duodopa-Gel zur intestinalen Anwendung

Die Wirksamkeit von Duodopa wurde in zwei identisch konzipierten Phase-3-Studien bestätigt (12-Wochen, randomisiert, doppelblind, doppel-Dummy, aktiv kontrolliert, Parallelgruppen-Studien, multizentrisch), um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Duodopa-Gel zur intestinalen Anwendung im Vergleich zu Levodopa-Carbidopa-Tabletten 100/25 mg zu evaluieren. Die Studien wurden mit Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit durchgeführt, die auf Levodopa ansprechen und trotz optimierter Behandlung mit oralem Levodopa/Carbidopa und anderen verfügbaren Antiparkinson-Arzneimitteln anhaltende motorische Fluktuationen hatten. Es waren insgesamt 71 Patienten eingeschlossen. Die Ergebnisse der zwei Studien wurden kombiniert und eine Einzelanalyse wurde durchgeführt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, die Veränderung der normalisierten „Off“-Phase (zu Beginn bis zum Endpunkt) auf Basis der Daten des *Parkinson's Disease Diary* unter Verwendung der Last-Observation-Carried-Forward-Methode zeigte eine statistisch signifikante mittlere Least-Square(LS)-Differenz zugunsten der Duodopa-Behandlungsgruppe (Tabelle 6).

Die primären Endpunktergebnisse wurden durch eine *Mixed-Model-Repeated-Measures*(MMRM)-Analyse unterstützt, die die Veränderung seit Studienbeginn zu jeder Studienvisite nach Studienbeginn untersuchte. Diese Analyse der „Off“-Phase zeigte in Woche 4 eine statistisch signifikante größere Verbesserung der Duodopa-Gruppe über die LC-orale Gruppe, und es wurde gezeigt, dass die Verbesserung in Woche 8, 10 und 12 statistisch signifikant ist.

Auf Basis der Daten des *Parkinson's Disease Diary* stand diese Veränderung in der „Off“-Phase zwischen der Duodopa-Intestinal-Gel-Behandlungsgruppe und der aktiven Kontrollgruppe in Zusammenhang mit einer statistisch signifikanten LS-Durchschnittsdifferenz von Studienbeginn in der durchschnittlichen täglichen normalisierten „On“-Phase ohne beschwerliche Dyskinesie. Die Werte zu Studienbeginn wurden drei Tage vor der Randomisierung und nach 28 Tagen standardisierter oraler Therapie gesammelt.

**Tabelle 6. Veränderung von Studienbeginn bis zum Endpunkt in der Off-Phase und in der On-Phase ohne beschwerliche Dyskinesie**

Behandlungsgruppe	N	Mittelwert bei Studienbeginn (SD) (Stunden)	Mittelwert zum Endpunkt (SD) (Stunden)	Mittlere Veränderung LS (SE) (Stunden)	Mittlere Differenz LS (SE) (Stunden)	p-Wert
<b>Primärer Endpunkt: Zeit im Off</b>						
Wirkstoffkontrolle <sup>a</sup>	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
Duodopa-Gel zur intestinalen Anwendung	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
<b>Wichtiger sekundärer Endpunkt: Zeit im On ohne beschwerliche Dyskinesie</b>						
Wirkstoffkontrolle	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Duodopa-Gel zur intestinalen Anwendung	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059

SD = Standardabweichung (standard deviation); SE = Standardfehler (standard error)

<sup>a</sup> Wirkstoffkontrolle, orale Levodopa/Carbidopa-Tabletten (100/25 mg) (überverkapselte Sinemet-Tabletten)

Die Analyse anderer sekundärer Endpunkte zur Wirksamkeit, in der Reihenfolge des hierarchischen Testverfahrens, zeigten für das Duodopa-Gel zur intestinalen Anwendung im Vergleich zu oralem Levodopa/Carbidopa statistisch signifikante Ergebnisse für den *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39) *Summary Index* (Lebensqualität bei Parkinsonerkrankung), *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I) *Score* und *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) Teil-II-Score (ADL = Aktivitäten im täglichen Leben). Der *PDQ-39 Summary Index* zeigte in Woche 12 für das Duodopa-Gel zur intestinalen Anwendung eine Abnahme gegenüber Studienbeginn von 10,9 Punkten. Andere sekundäre Endpunkte – UPDRS-Score Teil III, Zusammengefasster Index des EuroQol 5-dimensions Questionnaire, *EQ-5D-Summary-Index*, und Zarit-Burden-Interview (*ZBI*)-Gesamtscore, erreichten auf Basis des hierarchischen Testverfahrens keine statistische Signifikanz.

Eine offene, multizentrische Phase-3-Studie mit einem Behandlungsarm wurde durchgeführt, um über 12 Monate die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit von Duodopa an 354 Patienten zu prüfen. Die Studienpopulation waren auf Levodopa ansprechende Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit und, trotz optimierter Behandlung mit gegen die Parkinson-Krankheit verfügbaren Arzneimitteln, schweren motorischen Fluktuationen. Die durchschnittliche tägliche normalisierte Off-Phase änderte sich um -4,44 Stunden von Studienbeginn (6,77 Stunden bis zum Endpunkt und 2,32 Stunden bis zum Endpunkt) mit einer entsprechenden Zunahme von 4,8 Stunden in der „On“-Phase ohne einschränkende Dyskinesie.

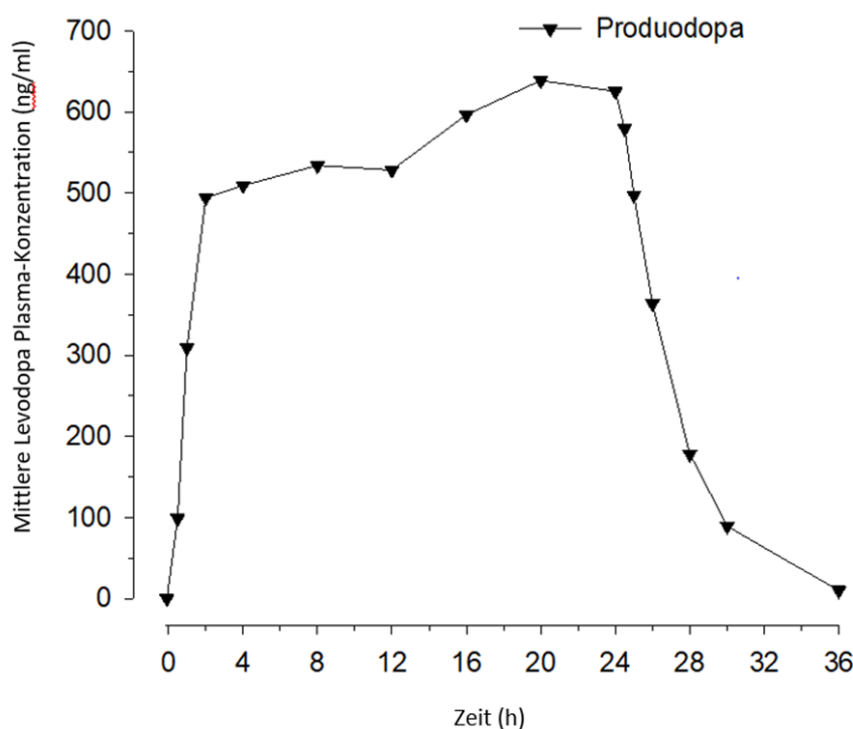
Eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-3-Studie wurde durchgeführt, um über 12 Wochen die Wirkung von Duodopa-Gel zur intestinalen Anwendung auf Dyskinesien im Vergleich zu einer optimierten medikamentösen Behandlung (*optimized medical treatment*, OMT) bei 61 Patienten zu untersuchen. Die Studienpopulation war auf Levodopa ansprechende Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit und mit unzureichend kontrollierten motorischen Fluktuationen unter OMT, die zu Baseline einen Gesamt-Score von  $\geq 30$  auf der *Unified Dyskinesia Rating Scale* (UDysRS) aufwiesen. Die Veränderung von Baseline bis Woche 12 hinsichtlich des UDysRS-Gesamtscores (primärer Endpunkt zur Wirksamkeit) zeigte eine statistisch signifikante mittlere LS-Differenz (-15,05;  $p < 0,0001$ ) zugunsten des Duodopa-Behandlungsarms gegenüber OMT. Die Analyse der sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit anhand eines Testverfahrens mit fester Reihenfolge zeigte statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Duodopa im Vergleich zu OMT für die „On“-Phase ohne störende Dyskinesie, gemessen anhand des PD-Tagebuchs, für den zusammenfassenden *Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) Summary Index*, den *Clinical Global Impression of Change (CGI-I) Score*, den UPDRS-Teil-II-Scores und für die „Off“-Phase, gemessen anhand des PD-Tagebuchs. Der UPDRS-Teil-III-Score erreichte keine statistische Signifikanz.

Studien mit Produodopa

Produodopa ist eine Prodrug-Kombination aus Levodopa-Monophosphat und Carbidopa-Monophosphat (Verhältnis 20:1) in einer Lösung zur kontinuierlichen subkutanen Infusion über 24 Stunden/Tag. Die subkutane Anwendung von Produodopa und die intestinale Anwendung von Duodopa zeigten vergleichbare  $C_{max}$ - und AUC-Parameter für Levodopa, was auf ein vergleichbares Wirksamkeitsprofil hindeutet. Die Studie zeigte eine stabile Levodopa-Exposition mit Fluktuationen von 0,262 für Produodopa bzw. 0,404 für Duodopa.

Nach der Anwendung von Produodopa bei gesunden Freiwilligen wird der Steady State von Levodopa rasch (im Allgemeinen innerhalb von zwei Stunden) erreicht und während der Infusionsdauer aufrechterhalten. Abbildung 1 unten zeigt die Levodopa-Exposition nach 24-stündiger Produodopa-Gabe.

Abbildung 1. Mittlere Levodopa-Exposition nach 24-stündiger Produodopa-Infusion



Die Ergebnisse einer weiteren PK-Vergleichsstudie zeigten, dass die Levodopa-Exposition von Produodopa und Duodopa vergleichbar war, wenn beide über einen Zeitraum von 24 Stunden angewendet wurden.

Eine doppelt-verblindete, doppel-Dummy, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie wurde durchgeführt, um die Wirkung von Produodopa bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit über einen Zeitraum von 12 Wochen zu untersuchen. Insgesamt 145 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und 141 Patienten erhielten entweder eine kontinuierliche subkutane Verabreichung von Produodopa über 24 Stunden/Tag plus orale Placebo-Kapseln (N=74) oder eine kontinuierliche subkutane 24-Stunden/Tag-Verabreichung von Placebo-Lösung plus orale verkapselte Carbidopa-Levodopa-IR-Tabletten (N=67).

Die Studienpopulation bestand aus Patienten mit Levodopa-responsiver Parkinson-Krankheit, deren motorische Schwankungen durch ihre aktuellen Medikamente unzureichend kontrolliert wurden und bei denen, wie anhand von Parkinson-Tagebüchern festgestellt, eine „Off“-Zeit von mindestens 2,5 Stunden pro Tag vorlag.

Produodopa zeigte im Vergleich zur Gruppe mit oral verabreichtem Carbidopa-Levodopa statistisch signifikante Verbesserungen von Studienbeginn bis Woche 12 bei der „On“-Zeit ohne störende Dyskinesie und bei der „Off“-Zeit (Tabelle 7). Andere sekundäre Endpunkte, motorische Erfahrungen im täglichen Leben, morgendliche Akinesie, Schlaf und Indikatoren für Lebensqualität, erreichten auf der Grundlage des hierarchischen Testverfahrens keine statistische Signifikanz.

**Tabelle 7. Änderung von Studienbeginn zu Endpunkt bei primären und wichtigen sekundären Messergebnissen**

Behandlungsgruppe	N	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Veränderung des Mittelwerts von Studienbeginn zu Studienende (SD)	Mittlere Veränderung LS	Mittlere Differenz LS	p-Wert 95 % (Konfidenzintervall)
<b>Primärer Endpunkt</b>						
"On"-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien (Stunden) <sup>a</sup>						
Oral IR carbidopa-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>Sekundärer Endpunkt</b>						
"Off"-Zeit (Stunden) <sup>a</sup>						
Oral IR carbidopa-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 = Standardabweichung (standard deviation)						
<sup>a</sup> Ermittelt durch das PD-Tagebuch.						
<sup>b</sup> Orale Carbidopa-Levodopa-Tabletten, mit sofortiger Wirkstofffreisetzung.						

Insgesamt 110 Patienten schlossen die Studie ab. Während der doppelblinden Behandlungsphase brachen 7,5 % (N=5) der Patienten in der oralen IR-Carbidopa-Levodopa-Gruppe und 35,1 % (N=26) der Patienten in der Produodopa-Gruppe vorzeitig ab. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch in der Produodopa-Gruppe waren Nebenwirkungen 18,9 % (N=14). Einer der 74 Patienten in der Produodopa-Gruppe wurde von der Analyse ausgeschlossen, da für den Probanden keine validen Baseline-Daten für das Wirksamkeitsmodell vorlagen (N=73 in Tabelle 7). Zur Bewertung der Analyseergebnisse wurde auch eine J2R-Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die Analyseergebnisse unter einer eher konservativeren Annahme zu bewerten. Die Ergebnisse der J2R-Sensitivitätsanalyse stimmten mit den Ergebnissen der Primäranalyse überein.

Es wurde über 52 Wochen und mit 244 Patienten eine offene Phase-III-Studie mit einem Behandlungsarm zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit einer 24-stündigen Behandlung pro Tag mittels kontinuierlicher subkutaner Infusion mit Produodopa durchgeführt. Die Studienpopulation waren Parkinson-Patienten, die auf Levodopa ansprachen und deren motorische Symptome mit der aktuellen Behandlung unzureichend kontrolliert waren und die pro Tag mindestens 2,5 Stunden Zeit im „Off“ hatten, was anhand von Parkinson-Tagebüchern beurteilt wurde. Insgesamt 137 Patienten schlossen die Studie ab. Die häufigsten Gründe für den Studienabbruch waren Nebenwirkungen (26 %) und der Widerruf der Einwilligung (16 %). Unerwünschte Ereignisse, über die bei ≥ 10 % der Probanden berichtet wurde, waren Ereignisse an der Infusionsstelle, Halluzination, Sturz, Angst und Schwindel. Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Produodopa waren Ereignisse an der Infusionsstelle, die nicht schwerwiegend, leicht oder mäßig ausgeprägt waren und ausgeheilt sind. Die Zusammenfassung des Sicherheitsprofils von Produodopa aus dieser Studie finden Sie in Abschnitt 4.8 (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Produodopa bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen und seine Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Produodopa wird direkt in den subkutanen Bereich verabreicht, schnell resorbiert und in Levodopa und Carbidopa umgewandelt. In einer Phase-I-Studie mit gesunden Freiwilligen waren Levodopa und Carbidopa bei einem ersten Entnahmezeitpunkt zur Pharmakokinetik innerhalb von 30 Minuten im Plasma nachweisbar. Bei den meisten Studienteilnehmern wurde der Steady State innerhalb von 2 Stunden erreicht, wenn Produodopa als Startdosis gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion angewendet wurde.

Um die Resorption von Produodopa an verschiedenen subkutanen Stellen zu bestimmen, wurde Produodopa gesunden Freiwilligen mittels eines 3-Wege-Cross-over-Designs an Bauch, Arm und Oberschenkel verabreicht. Die pharmakokinetische Analyse aus dieser Studie zeigte, dass die drei Stellen eine nahezu identische Levodopa- und Carbidopa-Exposition aufweisen, was darauf hindeutet, dass die Resorption von Produodopa an den verschiedenen subkutanen Stellen vergleichbar ist.

Produodopa umgeht den Darm, sodass Nahrung die Resorption oder Exposition von Levodopa/Carbidopa nicht verändert.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Levodopa ist mittelgradig gering. Das Teilungsverhältnis für Levodopa zwischen Erythrozyten und Plasma ist annähernd 1. Die Proteinbindung von Levodopa im Plasma ist vernachlässigbar (< 10 %). Levodopa wird durch den Trägermechanismus für große neutrale Aminosäuren ins Gehirn transportiert.

Carbidopa wird annähernd zu 36 % an Plasmaprotein gebunden. Carbidopa überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht. Die Bindung von Foslevodopa und Foscarbidopa an Plasmaproteine ist gering (24–26 %).

#### Biotransformation und Elimination

Die Prodrugs Foslevodopa und Foscarbidopa werden durch alkalische Phosphatasen rasch in Levodopa und Carbidopa umgewandelt. Levodopa wird hauptsächlich durch die Decarboxylase aromatischer Aminosäuren (AAAD) und die COMT-Enzyme verstoffwechselt. Andere Stoffwechselwege sind Transaminierung und Oxidation. Die Decarboxylierung von Levodopa zu Dopamin durch AAAD ist der enzymatische Hauptweg, wenn kein Enzyminhibitor mit verabreicht wird. Die O-Methylierung von Levodopa durch COMT bildet 3-O-Methylodopa. Bei Verabreichung mit Carbidopa beträgt die Eliminations-Halbwertszeit von Levodopa ca. 1,5 Stunden.

Carbidopa wird zu zwei Hauptmetaboliten ( $\alpha$ -Methyl-3-Methoxy-4-Hydroxyphenylpropionsäure und  $\alpha$ -Methyl-3,4-Dihydroxyphenylpropionsäure) metabolisiert. Diese zwei Metaboliten werden primär in unveränderter Form oder als Glucuronidkonjugate über den Urin eliminiert. Unverändertes Carbidopa macht 30 % der gesamten Urinausscheidung aus. Die Eliminationshalbwertszeit von Carbidopa beträgt ca. 2 Stunden.

#### Besondere Patientengruppen

Produodopa ist für die Anwendung bei Parkinson-Patienten vorgesehen, die bereits eine stabile orale Levodopa-Dosis erhalten und deren Produodopa-Dosis nach Beginn der Behandlung optimiert wird.

##### Ältere Patienten

Der Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Levodopa nach der Produodopa-Infusion wurde nicht speziell untersucht. Studien mit Levodopa deuten auf eine leichte Verringerung der Levodopa-Clearance mit zunehmendem Alter hin.

##### Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Produodopa bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion wurde nicht untersucht.

Die erwartete Phosphatlast pro Tag, die durch die höchste vorgeschlagene klinische Dosis von Foslevodopa/Foscarbidopa (6 000 mg/300 mg Foslevodopa/Foscarbidopa pro Tag) entsteht, beträgt etwa 700 mg. Dieser Wert liegt deutlich unter der empfohlenen Obergrenze der United States National Academy of Sciences zur täglichen Phosphataufnahme über die Nahrung von 3 000 mg pro Tag. Es liegen jedoch keine pharmakokinetischen oder Sicherheitsdaten zu Produodopa bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz vor. Daher ist bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz aufgrund der verminderten Fähigkeit der Nieren zum Ausscheiden von Phosphat Vorsicht geboten.

##### Körpergewicht

Der Einfluss des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik von Levodopa nach der Produodopa-Infusion wurde nicht speziell untersucht. Frühere Studien mit Levodopa haben gezeigt, dass das Körpergewicht das Verteilungsvolumen erhöht und die Levodopa-Exposition verringern kann.

##### Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Nach der Anwendung von Produodopa waren die Carbidopa- und Levodopa-Expositionen sowohl bei japanischen als auch bei Han-chinesischen Patienten mit denen kaukasischer Patienten vergleichbar.

Der Einfluss des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Levodopa nach der Produodopa-Infusion wurde nicht speziell untersucht. Der Einfluss des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Levodopa wurde untersucht und Studien deuteten darauf hin, dass es keinen klinisch bedeutsamen geschlechtsbezogenen Unterschied bei der Levodopa-Exposition gibt. Nach der Anwendung von Produodopa war die Levodopa-Exposition bei Frauen unter Berücksichtigung des Körpergewichts um etwa 18 % höher (basierend auf AUC).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nicht klinische Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Anwendung, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial weisen nicht auf besondere Gefahren für den Menschen hin. In Studien zur Reproduktionstoxizität verursachten sowohl Levodopa als auch die Kombination aus Levodopa und Carbidopa viszerale und skelettale Missbildungen bei Kaninchen.

Hydrazin ist ein Abbauprodukt von Foscarbidopa. In Tierstudien zeigte Hydrazin eine deutliche systemische Toxizität, vor allem bei Exposition über die Atemwege. Diese Studien zeigten, dass Hydrazin hepatotoxisch ist, ZNS-Toxizität aufweist (allerdings nicht nach oraler Aufnahme beschrieben) und sowohl genotoxisch als auch karzinogen ist (siehe auch Abschnitt 4.4).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid 10N (zur pH-Wert-Einstellung)  
Salzsäure 36 % (zur pH-Wert-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 20 Monate.

Nach Anbruch: Sofort verbrauchen. Das Arzneimittel muss innerhalb von 24 Stunden nach dem Aufziehen aus der Durchstechflasche in die Spritze verwendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, damit sie nicht brechen.

Sie können über eine einzelne Periode bis zu 28 Tage lang bei Raumtemperatur bis maximal 30 °C gelagert werden. Wenn eine Durchstechflasche bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde, darf das Produkt nicht mehr in den Kühlschrank gelegt werden. Das Datum der ersten Entnahme von Produodopa aus dem Kühlschrank wird an der dafür vorgesehenen Stelle auf dem Umkarton vermerkt.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Das Arzneimittel sollte vor der Infusion Raumtemperatur haben. Wenn die Lösung vor der Anwendung gekühlt wurde, sollte sie aus dem Kühlschrank entnommen und 30 Minuten lang bei Raumtemperatur ohne direkte Sonneneinstrahlung stehen gelassen werden. Gekühltes Arzneimittel (in der Durchstechflasche oder Spritze) darf ausschließlich durch Aufwärmen bei Raumtemperatur erwärmt werden. Es darf beispielsweise **nicht** in einer Mikrowelle oder in heißem Wasser erwärmt werden.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gesamtmenge von 10 ml in einer klaren und farblosen Durchstechflasche vom Glastyp I mit einem grauen Gummistopfen, einer Aluminiumbördelkappe und einer Flip-Off-Kappe aus türkisfarbenem Kunststoff, Karton mit 7 Durchstechflaschen. Sterile Einweginfusionskomponenten (Spritze, Infusionsset und Adapter für die Durchstechflasche) sind separat erhältlich. Die Vyafuser-Pumpe wird separat zur Verfügung gestellt.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Der gesamte Inhalt einer Durchstechflasche wird zur Anwendung in eine Spritze aufgezogen. Verdünnen Sie die Lösung nicht und füllen Sie die Spritze nicht mit einer anderen Lösung. Entsorgen Sie die Durchstechflasche nach dem Aufziehen des Arzneimittels in die Spritze.

Eine geöffnete Durchstechflasche darf nicht wieder verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Entsorgen Sie die Durchstechflasche, wenn sie nicht innerhalb der 28 Tage bei Raumtemperatur verwendet wird.

Entsorgen Sie die Spritze und nicht verwendetes Arzneimittel in der Spritze, wenn das Arzneimittel 24 Stunden lang in der Spritze war. Verwenden Sie Arzneimittel aus derselben Durchstechflasche oder derselben Spritze nicht länger als 24 Stunden.

Eine Übersicht über die Gebrauchsanweisung finden Sie in der Packungsbeilage.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Deutschland  
Hotline: 0800 2228430 (gebührenfrei aus dem deutschen Festnetz)  
Tel.: + 49 (0) 611 – 1720-0

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7005976.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Februar 2023  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: -



## 10. STAND DER INFORMATION

November 2023

---

LAB-14481