

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Produodopa 240 mg/ml + 12 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml conține foslevodopa 240 mg și foscarbidopa 12 mg.
10 ml conțin foslevodopa 2400 mg și foscarbidopa 120 mg.

Foslevodopa și foscarbidopa sunt promedicamente echivalente cu aproximativ 170 mg levodopa și 9 mg carbidopa per 1 ml.

Excipient cu efect cunoscut

Produodopa conține sodiu aproximativ 1,84 mmol (42,4 mg) per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă (perfuzie).

Produodopa este o soluție limpede până la ușor opalescentă într-un flacon din sticlă. Soluția nu trebuie să conțină particule. Produodopa poate varia de la incolor la galben până la brun și poate avea o nuanță violetă sau roșie. Pot apărea variații de culoare, dar acestea nu au niciun impact asupra calității medicamentului. Soluția poate deveni mai închisă la culoare după perforarea dopului flaconului sau în timp ce se află în seringă.

pH-ul este de aproximativ 7,4. Osmolalitatea este de aproximativ 2200 până la 2500 mOsmol/kg, dar poate ajunge și până la 2700 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul bolii Parkinson avansate, care răspunde la levodopa, cu fluctuații motorii severe și hiperkinezie sau diskinezie, atunci când terapia cu asocieri de medicamente disponibile pentru boala Parkinson nu a dat rezultate satisfăcătoare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Produodopa se administrează sub formă de perfuzie subcutanată continuă, 24 de ore pe zi.

Rata de perfuzare inițială recomandată pentru Produodopa este stabilită prin convertirea aportului de levodopa din timpul zilei în doze echivalente de levodopa (LE – *levodopa equivalents*) și apoi prin

creșterea acesteia pentru a corespunde unei administrări pe o durată de 24 de ore (vezi Începerea tratamentului). Doza poate fi ajustată pentru a obține un răspuns clinic care maximizează timpul funcțional „On” (activ) și reduce la minimum numărul și durata episoadelor „Off” (inactiv) și a episoadelor „On” (activ) cu diskinezie deranjantă. Doza zilnică maximă recomandată de foslevodopa este de 6000 mg (sau 25 ml de Produodopa pe zi, echivalent cu aproximativ 4260 mg de levodopa pe zi).

Produodopa înlocuiește medicamentele care conțin levodopa și inhibitorii de catecol-O-metil transferază (COMT). Dacă este necesar, pot fi utilizate concomitent alte clase de medicamente pentru boala Parkinson.

Începerea tratamentului

Pacienții selectați pentru administrarea tratamentului cu Produodopa trebuie să fie capabili să înțeleagă și să folosească ei înșiși sistemul de administrare sau cu asistență din partea unei persoane care îi îngrijește.

Pacienții trebuie instruiți cu privire la utilizarea adecvată a Produodopa și a sistemului de administrare (vezi Mod de administrare) înainte de a începe tratamentul cu Produodopa și, dacă este cazul, după începerea tratamentului.

Sunt necesari trei pași pentru a începe tratamentul cu Produodopa.

- Pasul 1: Calculați LE pe baza medicamentelor care conțin levodopa utilizate în timpul perioadei de veghe a pacientului.
- Pasul 2: Stabiliți rata de perfuzare orară a Produodopa.
- Pasul 3: Stabiliți volumul dozei de încărcare.

Pasul 1: Calculați LE pe baza medicamentelor care conțin levodopa utilizate în timpul perioadei de veghe a pacientului.

Cantitatea de levodopa din toate formele farmaceutice de administrare ale medicamentelor care conțin levodopa utilizate în timpul perioadei de veghe (de obicei 16 ore/zi) trebuie convertită în LE utilizând factorul de multiplicare a dozei corespunzător, din Tabelul 1, și apoi însumată. Pentru acest calcul, luați în considerare numai levodopa și inhibitorii de COMT. Nu includeți în acest calcul levodopa de salvare sau orice alt medicament sau terapie antiparkinson, inclusiv medicamentele luate în afara perioadei de veghe (de exemplu, administrarea medicației pe timpul nopții). Dacă sunt administrați oricare inhibitori de COMT într-o perioadă de 24 de ore, indiferent de doza de inhibitor, trebuie aplicat un factor de corecție la suma LE, așa cum este prezentat în Tabelul 1.

Tabelul 1. Calcularea dozelor echivalente de levodopa (LE)

Formele farmaceutice ale medicamentelor care conțin levodopa	Factorul de multiplicare a dozei
Eliberare imediată, inclusiv suspensie enterală	1
Eliberare susținută, eliberare controlată sau eliberare prelungită ^a	0,75
Dacă se utilizează orice inhibitor de COMT, înmulțiți suma LE calculată mai sus cu 1,33^a	
^a Levodopa conținută în formele farmaceutice cu combinații de LD/CD/inhibitori de COMT se ia în calcul ca o eliberare imediată și trebuie adăugată la LE provenite din toate celelalte surse de levodopa înainte ca suma să fie înmulțită cu factorul de corecție pentru inhibitorii de COMT (adică nu se aplică factorul de corecție COMT la o singură LE). CD = carbidopa; LD = levodopa; COMT = catecol-O-metil transferază; LE = doze echivalente de levodopa.	

Pasul 2: Stabiliți rata de perfuzare orară al Produodopa.

Consultați Tabelul 2 pentru ratele cu care se începe perfuzarea, sugerate pentru Produodopa pe baza LE calculate la Pasul 1.

Rata orară de perfuzare a Produodopa din Tabelul 2 se bazează pe aportul LE a unui pacient în timpul unei perioade obișnuite de veghe de 16 ore (LE₁₆).

Dacă LE stabilită la Pasul 1 s-a bazat pe o perioadă de veghe, fie mai lungă fie mai scurtă decât cea de 16 ore, LE trebuie ajustată la o perioadă de 16 ore. Pentru a face adaptarea la o perioadă de 16 ore, luați LE calculată la Pasul 1, împărțiți-o la numărul de ore în care pacientul este în mod obișnuit treaz și apoi înmulțiți cu 16. Apoi, consultați Tabelul 2 pentru ratele de perfuzare de început, sugerate pentru Produodopa. O alternativă este calcularea ratei de perfuzare orară de început conform formulei prezentate în Tabelul 2, unde X este numărul de ore de veghe ale pacientului/zi.

Rata orară de perfuzare stabilită în acest pas trebuie introdusă ca rată de perfuzare de bază atunci când se programează pompa (pentru detalii, consultați instrucțiunile de utilizare a pompei).

Tabelul 2. Rata de perfuzare orară de început recomandată pentru Produodopa

LE₁₆ [LE care include toate formele farmaceutice ale medicamentelor administrate pe cale orală, care conțin LD, luate pe o perioadă de veghe de 16 ore (mg)]	Rata de perfuzare orară de început recomandată pentru Produodopa (ml/oră)^a administrată pe o perioadă de 24 de ore
< 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

LE₁₆ [LE care include toate formele farmaceutice ale medicamentelor administrate pe cale orală, care conțin LD, luate pe o perioadă de veghe de 16 ore (mg)]	Rata de perfuzare orară de început recomandată pentru Produodopa (ml/oră)^a administrată pe o perioadă de 24 de ore
3000-3099	1,01-1,04
> 3100	1,04
<p>^aRata de perfuzare orară se poate calcula utilizând următoarea formulă, unde X este numărul de ore în stare de veghe a pacientului utilizat pentru a determina LE (de exemplu, X = 16, în tabelul de mai sus).</p> <p>Rata orară de perfuzare (ml/oră) = [(LE · 0,92 · 1,41)/240]/X</p> <p>Presupuneri utilizate pentru a genera „Rata orară de început de perfuzare recomandată pentru Produodopa”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LE totală zilnică pe o perioadă de 16 ore este crescută cu 50% pentru a calcula doza pentru 24 de ore. • Foslevodopa administrată subcutanat este cu 8% mai biodisponibilă decât levodopa absorbită enteral. • Raportul dintre greutatea moleculară a foslevodopa și a levodopa este de 1,41:1. • Un mililitru de Produodopa conține 240 mg de foslevodopa și 12 mg de foscarbidopa. • Majoritatea pacienților cu boala Parkinson sunt tratați cu medicamente cu administrare orală pentru boala Parkinson în timpul perioadei lor de veghe (de obicei, perioada de tratament este de 16 ore/zi); odată ce cantitatea de foslevodopa necesară pentru o perioadă de 16 ore a fost calculată, aceasta este împărțită la 240 mg pentru a determina numărul de mililitri necesari în perioada de 16 ore și apoi împărțită la 16 ore pentru a stabili rată orară de perfuzare. <p>LE = doză echivalentă de levodopa; LD = levodopa.</p>	

Pasul 3: Stabiliți volumul dozei de încărcare.

O doză de încărcare poate fi administrată imediat înainte de începerea perfuziei orare pentru a obține rapid controlul simptomelor la începerea tratamentului cu Produodopa în stare „Off” (inactiv) (sau dacă pompa a fost oprită mai mult de 3 ore). Dozele de încărcare pot fi administrate fie prin intermediul pompei, fie folosind comprimate orale de carbidopa-levodopa cu eliberare imediată.

În Tabelul 3 se indică volumul dozei de încărcare recomandată (ml) pentru Produodopa, care trebuie programat în pompă (consultați instrucțiunile de utilizare a pompei pentru detalii) și cantitatea corespunzătoare de levodopa cu eliberare imediată (mg), indiferent de inhibitorul periferic al DOPA-decarboxilazei (de exemplu, carbidopa, benserazidă) administrat concomitent.

Tabelul 3. Determinarea volumului de Produodopa recomandat pentru doza de încărcare

Volumul recomandat al dozei de încărcare (ml) care trebuie programat în pompă	Cantitatea aproximativă corespunzătoare de levodopa (mg)
0,6	100
0,9-1,2	150-200
1,5-1,8	250-300
2,0	350
0,1 ml de Produodopa conține 24 mg de foslevodopa (echivalentul a aproximativ 17 mg de levodopa). Pompa poate să administreze o doză de încărcare cuprinsă între 0,1 ml până la un maxim de 3,0 ml, în trepte de 0,1 ml.	

Optimizare și întreținere

Medicul sau asistenta medicală pot ajusta rata orară inițială de perfuzare pentru a obține răspunsul clinic optim pentru pacient. Rata orară de perfuzare trebuie administrată în continuu pe parcursul perioadei de perfuzare zilnică de 24 de ore. Dacă se dorește, medicul sau asistenta medicală pot programa și activa 2 rate orare de perfuzare alternative (scăzute/crescute). Toate ratele de perfuzare pot fi ajustate în creștere cu trepte de 0,01 ml/oră (ceea ce este echivalent cu aproximativ 1,7 mg de levodopa /oră) și nu trebuie să depășească 1,04 ml /oră [sau aproximativ 4260 mg de levodopa pe zi (6000 mg de foslevodopa pe zi)]. Pompa încorporează acces securizat la configurarea dozei pentru a împiedica modificarea de către pacienți a debitelor lor preprogramate sau a funcționalității Dozei Suplimentare.

Produodopa poate fi administrat în monoterapie sau, dacă este necesar, în asociere cu alte medicamente pentru boala Parkinson, pe baza evaluării medicului sau asistentei medicale. O reducere a altor medicamente administrate concomitent pentru boala Parkinson, urmată de o ajustare a dozei de Produodopa, poate fi luată în considerare în timpul perfuziei cu Produodopa. Nu a fost studiată utilizarea concomitentă a Produodopa cu alte medicamente care conțin levodopa sau cu medicamente care influențează semnificativ concentrațiile dopaminei sinaptice (cum sunt inhibitorii de COMT).

Debit alternativ

Pompa permite, de asemenea, programarea a 2 opțiuni alternative de rate de perfuzare pentru utilizare de către pacient (scăzute/crescute). Ratele alternative de perfuzare trebuie activate și preprogramate de către medicul sau asistenta medicală și pot fi selectate de către pacienți în funcție de nevoile lor, de exemplu, scăderea dozei pe timp de noapte sau creșterea dozei în timpul unei activități intense prelungite (consultați instrucțiunile de utilizare a pompei pentru detalii).

Doze suplimentare

Dacă acest lucru este permis de către medicul sau asistenta medicală, pacienții își pot auto-administra o Doză Suplimentară pentru a controla simptomele acute „Off” apărute suplimentar în timpul perfuziei continue. Volumul dozei suplimentare poate fi ales dintre 5 opțiuni (vezi Tabelul 4). Funcția de doză suplimentară este limitată la cel mult 1 doză suplimentară pe oră. Dacă pacientul utilizează 5 sau mai multe doze suplimentare în timpul perioadei de tratament de 24 de ore/zi, trebuie luată în considerare o revizuire a ratei de perfuzare de bază. Capacitatea de a activa această funcție, precum și timpul minim necesar între dozele suplimentare, sunt determinate de medicul sau asistenta medicală și nu pot fi modificate de către pacient (consultați instrucțiunile de utilizare a pompei pentru detalii despre programarea funcției de Doză Suplimentară).

Tabelul 4. Opțiunea Doză Suplimentară pentru Produodopa

Volum de Produodopa (ml)	Doze echivalente de levodopa (mg)
0,10	17
0,15	25,5
0,20	34
0,25	42,5
0,30	51

Mod de administrare

Produodopa se administrează subcutanat, de preferință la nivelul abdomenului, evitând zona cu o rază de 5 cm din jurul buricului. Utilizați o tehnică aseptică atunci când pregătiți și administrați acest medicament. Setul de perfuzie (canula) poate rămâne în poziție până la 3 zile când medicamentul este perfuzat în continuu. Schimbați locul de perfuzare și utilizați un nou set de perfuzie cel puțin la interval de 3 zile. Se recomandă ca noile locuri de perfuzare să fie la cel puțin 2,5 cm distanță de locurile utilizate în ultimele 12 zile. Produodopa nu trebuie perfuzat în zonele în care locul este

dureros, prezintă echimoze, eritem sau indurație. Pentru administrarea Produodopa trebuie utilizată numai pompa Vyafuser (consultați instrucțiunile de utilizare a pompei pentru detalii) folosind articole pentru perfuzie sterile, de unică folosință (seringă, set de perfuzie și adaptor pentru flacon) calificate pentru utilizare. Pacienții trebuie instruiți cu privire la utilizarea adecvată a Produodopa și a sistemului de administrare (pompa, flacon cu soluție, adaptor pentru flacon, seringă, set de perfuzie, accesoriu de transport, baterie reîncărcabilă și încărcător) înainte de a începe tratamentul cu Produodopa și, dacă este cazul, după începerea tratamentului.

Într-un studiu de farmacocinetică încrucișat, administrarea de Produodopa la nivelul brațului și al coapsei a dus la o expunere aproape echivalentă cu administrarea la nivelul abdomenului (vezi pct. 5.2 Absorbție). Siguranța și eficacitatea pe termen lung a administrării la nivelul brațului și al coapsei nu au fost evaluate.

Medicamentul trebuie păstrat și manipulat conform descrierii de la pct. 6.4, Precauții speciale pentru păstrare. Flacoanele cu medicament sunt numai pentru o singură utilizare. Odată ce conținutul unui flacon este transferat în seringă, conținutul seringii trebuie administrat în decurs de 24 de ore. Flacoanele de medicamente folosite și seringile trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale. Seringile trebuie eliminate, chiar dacă mai conțin resturi de medicament, conform instrucțiunilor profesionistului din domeniul sănătății (vezi pct. 6.6 Precauții speciale pentru eliminare).

Întreruperea tratamentului

Întreruperea bruscă sau scăderea rapidă a dozei de Produodopa, fără administrarea unui tratament dopaminergic alternativ, trebuie în general să fie evitată (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu Produodopa poate fi întrerupt fără a lua măsuri suplimentare pe perioade scurte de timp, cum ar fi atunci când pacientul face un duș. Pentru întreruperi mai lungi de 1 oră, un nou set de perfuzie (tub și canulă) trebuie utilizat și inserat într-un loc diferit de perfuzare. Dacă perfuzia a fost întreruptă mai mult de 3 ore, pacientul își poate autoadministra, de asemenea, o doză de încărcare, dacă acest lucru este permis de medicul sau asistenta medicală, pentru a restabili rapid controlul simptomelor.

Dacă tratamentul cu Produodopa este întrerupt o perioadă mai lungă (> 24 de ore) sau permanent, medicul trebuie să stabilească un tratament dopaminergic alternativ adecvat (de exemplu, levodopa/carbidopa administrate pe cale orală). Tratamentul cu Produodopa poate fi reluat în orice moment, urmând aceleași instrucțiuni ca la începutul tratamentului cu Produodopa (vezi pct. 4.2 Începerea tratamentului).

Grupe speciale de pacienți

Farmacocinetica Produodopa nu a fost evaluată la nicio grupă specială de pacienți. Produodopa este destinat utilizării la pacienți cu boala Parkinson cărora li se administrează deja pe cale orală o doză stabilă de levodopa. Diferențele de expunere nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic, deoarece Produodopa este optimizat odată ce pacienții încep terapia. Prin urmare, nu se așteaptă ca efectele variabilelor asociate să influențeze eficacitatea sau siguranța clinică. Vezi pct. 5.2 pentru mai multe informații despre farmacocinetica levodopei și carbidopei la grupe speciale de pacienți.

4.3 Contraindicații

Produodopa este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- glaucom cu unghi închis
- insuficiență cardiacă severă
- accident vascular cerebral acut
- aritmie cardiacă severă

- este contraindicată utilizarea inhibitorilor MAO neselectivi și a inhibitorilor MAO de tip A selectivi concomitent cu Produodopa. Tratamentul cu acești inhibitori trebuie întrerupt cu cel puțin două săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Produodopa. Produodopa poate fi administrat concomitent cu inhibitori MAO cu selectivitate pentru MAO de tip B, în dozele stabilite de către fabricant (de exemplu, clorhidrat de selegilină) (vezi pct. 4.5).
- afecțiuni în care medicamentele cu acțiune adrenergică sunt contraindicate, de exemplu feocromocitom, hipertiroidism și sindrom Cushing.

Deoarece levodopa poate activa melanomul malign, Produodopa nu trebuie utilizat la pacienții cu leziuni tegumentare suspicionate nediate diagnosticate sau cu antecedente de melanom.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări și precauții speciale pentru Produodopa

Câteva atenționări și precauții de mai jos sunt generice pentru levodopa și, prin urmare, și pentru Produodopa.

- Produodopa nu este recomandat pentru tratamentul reacțiilor extrapiramidale induse de către medicamente.
- La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sau pulmonare severe, astm bronșic, boli renale, hepatice sau endocrine, sau cu antecedente de ulcer peptic sau convulsii, Produodopa trebuie administrat cu precauție.
- La pacienții cu antecedente de infarct miocardic, care au aritmii atriale nodale sau ventriculare reziduale, funcția cardiacă trebuie monitorizată cu deosebită atenție în perioada de ajustare a dozei inițiale.
- Toți pacienții aflați în tratament cu Produodopa trebuie atent monitorizați în ceea ce privește apariția tulburărilor psihice, a depresiei cu tendințe de suicid și a altor tulburări psihice grave. Pacienții cu psihoze în antecedente sau la momentul prezent trebuie tratați cu precauție. Halucinațiile pot apărea cu o frecvență mai mare la pacienții tratați cu agoniști dopaminergici și/sau cu alte tratamente dopaminergice care conțin levodopa, inclusiv Produodopa. Dacă apar astfel de simptome, se recomandă reevaluarea tratamentului.
- Administrarea concomitentă a antipsihoticelor cu proprietăți blocante ale receptorilor dopaminergici, în special a antagoniștilor de receptori D2, trebuie făcută cu precauție, iar pacientul trebuie atent monitorizat în ceea ce privește scăderea efectului antiparkinsonian sau agravarea simptomelor parkinsoniene (vezi pct. 4.5).
- Pacienții cu glaucom cu unghi deschis cronic pot fi tratați cu precauție cu Produodopa, cu condiția ca presiunea intraoculară să fie bine controlată, iar pacientul să fie atent monitorizat în ceea ce privește modificările presiunii intraoculare în timpul tratamentului.
- Produodopa poate induce hipotensiune arterială ortostatică. Prin urmare, Produodopa trebuie utilizat cu precauție la pacienții cărora li se administrează concomitent și alte medicamente care pot determina hipotensiune arterială ortostatică (vezi pct. 4.5).
- Levodopa a fost asociată cu somnolență și episoade de instalare bruscă a somnului la pacienții cu boală Parkinson, astfel încât este necesară o precauție sporită în cazul conducerii de vehicule sau a folosirii de utilaje (vezi pct. 4.7).
- În cazul în care medicația anti-parkinsoniană a fost întreruptă brusc, a fost raportată apariția unui complex de simptome, similar sindromului neuroleptic malign (SNM), ce include rigiditate musculară, febră, tulburări mentale (de exemplu agitație, confuzie, comă) și creștere a concentrațiilor plasmatiche ale creatinfosfokinazei. La pacienții cu boală Parkinson, au fost observate rar rhabdomioliza secundară sindromului neuroleptic malign sau diskinezie severă. De aceea, pacienții trebuie atent monitorizați atunci când dozele combinațiilor de levodopa/carbidopa sunt reduse brusc sau este întreruptă administrarea, în special dacă pacientul primește medicamente antipsihotice. Nu au fost raportate nici SNM și nici rhabdomioliză asociate tratamentului cu Produodopa.
- Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru apariția tulburărilor legate de controlul impulsurilor. Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie avertizați că simptomele

comportamentale ale tulburărilor legate de controlul impulsurilor, inclusiv dependența patologică de jocurile de noroc, libidoul crescut și hipersexualitatea, cheltuielile sau cumpărăturile compulsive, apetitul alimentar excesiv sau apetit alimentar compulsiv pot să apară la pacienții tratați cu agonisți dopaminergici și/sau alte tratamente dopaminergice conținând levodopa, inclusiv Produodopa. Dacă apar astfel de simptome, se recomandă reevaluarea tratamentului.

- Studiile epidemiologice au arătat că pacienții cu boală Parkinson au un risc mai mare de apariție a melanomului față de populația generală. Nu se cunoaște sigur dacă riscul crescut observat este determinat de boala Parkinson sau de alți factori, cum sunt medicamentele utilizate pentru tratamentul bolii Parkinson. De aceea, atunci când se utilizează Produodopa pentru orice indicație, pacienții și furnizorii de servicii medicale sunt sfătuiți să monitorizeze în mod regulat pacienții din punctul de vedere al apariției melanomului. Ideal, ar trebui efectuate examinări cutanate periodice de către persoane calificate corespunzător (de exemplu, medici dermatologi).
- Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD), observat la unii pacienți tratați cu levodopa/carbidopa, este o tulburare caracterizată de dependență care duce la utilizarea excesivă a medicamentului. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie avertizate cu privire la riscul potențial de apariție a SDD.
- Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de Produodopa, prin scăderea acesteia, pentru a evita diskinezia indusă de levodopa.
- Evaluarea periodică a funcțiilor hepatică, hematopoietică, cardiovasculară și renală este recomandată în cazul tratamentului de lungă durată cu Produodopa.
- Produodopa conține hidrazină, un produs de degradare al foscarbidopei, care poate fi genotoxic și posibil carcinogenic. Doza zilnică mediană de Produodopa este de aproximativ 2541 mg pe zi foslevodopa și 127 mg pe zi foscarbidoapa. Doza zilnică maximă recomandată este de 6000 mg foslevodopa și 300 mg foscarbidoapa. Aceasta include hidrazina până la o expunere mediană de 0,2 mg /zi, cu un maximum de 0,5 mg pe zi. Semnificația clinică a acestei expuneri la hidrazină nu este cunoscută.
- Capacitatea scăzută de manipulare a sistemului de administrare poate duce la apariția de complicații. În astfel de cazuri, pacienții trebuie asistați de o persoană (de exemplu, asistentă medicală sau rudă apropiată).
- Agravarea bruscă sau treptată a bradikineziei poate indica o obstrucție a dispozitivului din orice cauză și trebuie verificat.
- La pacienții tratați cu medicamente care conțin levodopa/carbidopa a fost raportată polineuropatie. Înainte de începerea terapiei, se evaluează pacienții pentru antecedente sau semne de polineuropatie și factori de risc cunoscuți și, ulterior, în mod periodic.
- S-au raportat evenimente la locul de perfuzare (vezi pct. 4.8) la pacienții cărora li s-a administrat Produodopa. Pentru a reduce riscul, se recomandă respectarea tehnicilor de asepsie și antisepsie în timpul utilizării acestui medicament și schimbarea frecventă a locului de perfuzare. În cadrul studiilor clinice, câțiva pacienți care au raportat reacții la locul de perfuzare au prezentat și infecții la locul de perfuzare. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor grave la locul de perfuzare și a infecțiilor la locul de perfuzare.

Produodopa conține sodiu

Produodopa conține sodiu 42,4 mg (aproximativ 1,84 mmol) per ml, echivalent cu 2,1% din doza maximă zilnică recomandată de OMS. Doza zilnică maximă din acest medicament conține 54% din doza zilnică maximă de sodiu recomandată de OMS.

Produodopa are conținut crescut de sodiu. Acest lucru ar trebui luat în considerare în special la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Produodopa. Următoarele interacțiuni sunt cele cunoscute pentru combinația generică de levodopa/carbidopa.

Se recomandă prudență în cazul asocierii Produodopa cu următoarele medicamente:

Medicamente antihipertensive

Atunci când levodopa este asociată cu un inhibitor al decarboxilazei și adăugată tratamentului unor pacienți aflați deja în tratament cu medicamente antihipertensive, a fost raportată apariția hipotensiunii arteriale ortostatice simptomatice. Poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antihipertensive.

Medicamente antidepresive

Rar, au fost raportate reacții adverse, inclusiv hipertensiune arterială și diskinezie, rezultate în urma administrării concomitente a antidepresivelor triciclice (de exemplu, amoxapină și trimipramină) cu medicamente care conțin combinația carbidopa/levodopa.

Inhibitori de COMT (de exemplu, tolcaponă, entacaponă, opicaponă)

Administrarea concomitentă a inhibitorilor de COMT (catecol-O-metil transferază) și Produodopa poate crește biodisponibilitatea levodopei. Poate fi necesară ajustarea dozei de Produodopa.

Alte medicamente

Antagoniștii receptorilor de dopamină (unele antipsihotice, de exemplu fenotiazine, butirofenone și risperidonă și antiemetice, de exemplu, metoclopramid), benzodiazepinele, izoniazida, fenitoina și papaverina pot reduce efectul terapeutic al levodopei. Pacienții cărora li se administrează aceste medicamente concomitent cu Produodopa trebuie atent monitorizați în ceea ce privește pierderea răspunsului terapeutic.

Inhibitorii MAO sunt contraindicați la pacienții cărora li se administrează Produodopa, cu excepția inhibitorilor selectivi MAO-B (de exemplu, clorhidrat de selegilină). Reducerea dozei de Produodopa poate fi necesară atunci când se adaugă un inhibitor MAO selectiv de tip B.

Utilizarea concomitentă de selegilină și levodopa/carbidopa a fost asociată cu hipotensiune arterială ortostatică gravă.

Amantadina are efect sinergic cu levodopa și poate crește frecvența reacțiilor adverse la levodopa. Poate fi necesară o ajustare a dozei de Produodopa.

Simpatomimeticele (de exemplu, medicamente adrenergice care nu se limitează la salbutamol, fenilefrină, izoproterenol, dobutamină) pot crește apariția evenimentelor adverse cardiovasculare induse de administrarea levodopei.

Foscarbidopa a fost identificat ca un potențial inductor al CYP1A2 *in vitro*. Trebuie luate măsuri de precauție atunci când se prescrie Produodopa în asociere cu substraturi sensibile ale CYP1A2 (de exemplu fluvoxamină, clozapină, cafeină, teofilină, duloxetină și melatonină). Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunea dintre medicamente pentru a evalua relevanța clinică a acestei constatări.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea Produodopa la femeile gravide. Studiile pe animale privind levodopa și carbidopa au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Produodopa nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, decât dacă beneficiul terapeutic pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Levodopa și posibil metaboliții levodopei se excretă în laptele uman. Există dovezi că lactația este suprimată în timpul tratamentului cu levodopa.

Nu se cunoaște dacă carbidopa sau metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția carbidopei în laptele matern.

Există informații insuficiente cu privire la efectele Produodopa sau ale metaboliților acesteia asupra nou-născuților/sugarilor. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Produodopa.

Fertilitatea

În cadrul studiilor privind funcția de reproducere, nu s-au observat efecte asupra fertilității la șobolanii cărora li s-a administrat levodopa/carbidopa.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Produodopa poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Levodopa și carbidopa pot determina apariția amețelilor și a hipotensiunii arteriale ortostatice. În consecință, este necesară prudență în cazul activităților de conducere a vehiculelor și a folosirii utilajelor. Pacienții tratați cu Produodopa și care manifestă somnolență și/sau episoade de instalare bruscă a somnului, până la remiterea acestor episoade recurente și a somnolenței, trebuie sfătuiți să evite conducerea vehiculelor sau efectuarea unor activități (de exemplu, folosirea utilajelor) în cadrul cărora afectarea stării de vigilență i-ar putea supune pe ei sau pe alții la riscuri de vătămare gravă sau de deces (vezi și pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) raportate în toate studiile de fază 3 la pacienții expuși la Produodopa au fost evenimente la locul de perfuzare (eritem la locul de perfuzare, celulită la locul de perfuzare, nodul la locul de perfuzare, durere la locul de perfuzare, edem la locul de perfuzare, reacție la locul de perfuzare și infecție la locul de perfuzare), halucinații, cădere și anxietate.

Enumerarea în tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în toate studiile de fază 3 la pacienții expuși la Produodopa (379 de pacienți cu o expunere totală de 414,3 persoană-ani, 230 de subiecți expuși timp de ≥ 6 luni, 204 subiecți expuși timp de ≥ 12 luni) sau date privind Duodopa gel intestinal, pe baza frecvențelor de apariție în timpul tratamentului, indiferent de cauzalitatea atribuită, sunt prezentate în Tabelul 5, enumerate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele de apariție a reacțiilor adverse se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); și foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 5. Enumerarea reacțiilor adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Celulită la locul de perfuzare Infecție la locul de perfuzare Infecție a tractului urinar ^b
	Frecvente ^a	Abces la locul de perfuzare
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie ^b
	Mai puțin frecvente	Leucopenie ^b Trombocitopenie ^b

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Reacție anafilactică ^{b,e}
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scăderea apetitului alimentar
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Anxietate Depresie Halucinații ^c
	Frecvente	Vise anormale ^b Agitație ^b Stare de confuzie Delir Tulburări legate de controlul impulsurilor Insomnie Paranoia Tulburări psihotice Atacuri de somn ^b Tulburări de somn ^b Ideație suicidară
	Mai puțin frecvente	Suicid reușit ^b Demență ^b Dezorientare ^b Sindromul de dereglare a dopaminei Stare euforică ^b Teamă ^b Nivel crescut al libidoului ^b Coșmar ^b Tentativă de suicid ^b
	Rare	Gândire anormală ^b
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Tulburări cognitive Amețeli Amețeli posturale Dischinezie Distonie Cefalee Hipoestezie Fenomen „on-off” Parestezie Polineuropatie ^d Somnolență Sincopă Tremor ^b
	Mai puțin frecvente	Ataxie ^b Convulsie ^b Tulburări de mers ^b
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Glaucom cu unghi închis ^b Blefarospasm ^b Diplopie ^b Neuropatie optică ischemică ^b Vedere încetșată ^b
Tulburări cardiace	Frecvente	Ritm cardiac neregulat ^b
	Mai puțin frecvente	Palpitații

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Hipotensiune arterială ortostatică
	Mai puțin frecvente	Flebită ^b
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee Durere orofaringiană ^b
	Mai puțin frecvente	Disfonie ^b
	Rare	Respirație anormală ^b
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Distensie abdominală ^b Dureri abdominale Constipație Diaree Xerostomie Disgeuzie ^b Dispepsie ^b Disfagie ^b Flatulență ^b Greață Vărsături
	Mai puțin frecvente	Hipersecreție salivară ^b
	Rare	Bruxism ^b Modificări de culoare ale salivei ^b Glosodinie ^b Sughit ^b
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Dermatită de contact ^b Hiperhidroză ^b Prurit Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Alopecie ^b Eritem ^b Urticarie ^b
	Rare	Modificări de culoare ale transpirației ^b Melanom malign ^b
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare Durere de ceafă
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Incontinență urinară Retenție urinară
	Mai puțin frecvente	Cromaturie ^b
	Rare	Priapism ^b

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Eritem la locul de perfuzare Reacție la locul de perfuzare Nodul la locul de perfuzare Edem la locul de perfuzare Durere la locul de perfuzare
	Frecvente ^a	Astenie Fatigabilitate Echimoze la locul de perfuzare Exfoliere la locul de perfuzare Extravazare la locul de perfuzare Hematom la locul de perfuzare Hemoragie la locul de perfuzare Indurație la locul de perfuzare Inflamație la locul de perfuzare Iritație la locul de perfuzare Tumoare la locul de perfuzare Papule la locul de perfuzare Prurit la locul de perfuzare Erupție cutanată la locul de perfuzare Edemațierea locului de perfuzare Stare generală de rău Edem periferic Dureri ^b
	Mai puțin frecvente	Durere toracică ^b
Investigații diagnostice	Frecvente	Concentrație crescută de aminoacizi (acid metilmalonic crescut) ^b Concentrație crescută de homocisteină din sânge ^b Deficit de vitamine B6 Deficit de vitamine B12 ^b Scădere ponderală Creștere ponderală ^b
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Foarte frecvente	Cădere
^a Reacțiile adverse frecvente legate de evenimentele la locul de perfuzare au fost incluse dacă $\geq 2\%$. ^b Aceste reacții adverse au fost identificate cu Duodopa gel intestinal ca evenimente induse de administrarea medicamentului. Aceste evenimente nu au fost, însă, considerate drept reacții adverse pentru Produodopa. ^c Halucinațiile includ halucinații, halucinații vizuale, halucinații auditive, halucinații olfactive, halucinații tactile și halucinații mixte. ^d Polineuropatia include neuropatie periferică, polineuropatie, scădere a percepției vibrațiilor, neuropatie senzorială periferică, tulburări senzoriale și pierdere a percepției senzațiilor. ^e Pe baza datelor ulterioare punerii pe piață		

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Evenimente la locul de perfuzare

În studiile de fază 3, cele mai frecvente reacții adverse asociate cu Produodopa au fost reacțiile la locul de perfuzare 77,6% (N=294) și infecțiile la locul de perfuzare 41,4% (N=157). În cadrul studiilor clinice, s-au observat evenimente la locul de perfuzare legate de administrarea Produodopa, inclusiv reacții și infecții la locul de perfuzare, care apar frecvent în cazul perfuziilor subcutanate. Majoritatea evenimentelor la locul de perfuzare nu au fost grave, au fost ușoare sau moderate ca severitate și s-au rezolvat spontan sau cu tratament, cum sunt administrarea de antibiotice și/sau incizie și drenaj. Trei subiecți cu infecții la locul de perfuzare au avut o complicație de sepsis care a dus la spitalizare. Monitorizați orice modificări tegumentare la locul de perfuzare care ar putea indica o potențială infecție, cum sunt eritem asociat cu căldură, edem, durere și modificări de culoare atunci când aplicați presiune asupra acestuia. Trebuie respectate tehnicile de asepsie și antisepsie în timpul utilizării acestui medicament și trebuie luată în considerare schimbarea locului de perfuzare mai frecvent decât la fiecare a 3-a zi, folosind un nou set de perfuzie, dacă observați aceste modificări ale pielii. Se recomandă ca noile locuri de perfuzare să fie la cel puțin 2,5 cm distanță de locurile utilizate în ultimele 12 zile.

Valori ale investigațiilor de laborator: Următoarele valori anormale ale investigațiilor de laborator au fost raportate în timpul tratamentului cu levodopa/carbidopa și, prin urmare, trebuie să le aveți în vedere la pacienții tratați cu Produodopa: creștere a uremiei, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline, creștere a valorilor ASAT, ALAT, LDH, bilirubinemiei, glicemiei, creatininemiei, uricemiei și test Coombs pozitiv, și valori mai mici ale hemoglobinei și hematocritului. A fost raportată prezența leucocitelor, bacteriilor și sângelui în urină. Levodopa/carbidopa și, în consecință Produodopa pot determina un rezultat fals pozitiv în cazul determinării cetonelor urinare cu benzile de testare; această reacție nu este modificată prin fierberea probei de urină. Utilizarea metodelor glucozoxidazei poate duce la un rezultat fals negativ pentru glucozurie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj cu Produodopa, perfuzia trebuie oprită imediat. Tratamentul supradozajului acut cu Produodopa este același cu cel utilizat în cazul supradozajului acut cu levodopa; totuși, piridoxina nu antagonizează acțiunea Produodopa. Se recomandă monitorizarea electrocardiografică și observarea atentă a pacientului pentru a preveni dezvoltarea aritmiilor cardiace; dacă este necesar, se va administra tratament antiaritmie adecvat. Pacienții trebuie, de asemenea, monitorizați pentru apariția hipotensiunii arteriale. Se va lua în considerare și posibilitatea ca pacientul să fi utilizat concomitent cu Produodopa și alte medicamente.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antiparkinsoniene, foslevodopa și inhibitor de decarboxilază, codul ATC: N04BA07

Mecanism de acțiune

Produodopa (foslevodopa/foscarbidopa) 240 mg/12 mg pe ml soluție perfuzabilă este o combinație de promedicamente de levodopa monofosfat și carbidopa monofosfat (raport 20:1) într-o soluție pentru perfuzie subcutanată continuă de 24 de ore/zi la pacienții cu boală Parkinson avansată care nu este controlată în mod adecvat cu terapia medicală curentă. Foslevodopa și foscarbidopa sunt convertite *in vivo* în levodopa și carbidopa. Levodopa înlătură simptomele bolii Parkinson după decarboxilarea la dopamină la nivelul creierului. Carbidopa, care nu traversează bariera hematoencefalică, inhibă decarboxilarea extracerebrală a levodopei la dopamină, ceea ce înseamnă că o cantitate mai mare de levodopa devine disponibilă pentru a fi transportată la nivelul creierului și transformată în dopamină.

Efecte farmacodinamice

S-a demonstrat că administrarea subcutanată de Produodopa și administrarea intestinală de Duodopa au C_{max} , ASC și gradul de fluctuație ale levodopei comparabile, ceea ce susține un profil de eficacitate comparabil. Obținând aceleași concentrații de levodopa ca și Duodopa, Produodopa reduce fluctuațiile motorii și crește timpul de „On” (activ) la pacienții cu boală Parkinson avansată responsivi la levodopa. Fluctuațiile motorii și hiperkinezia sau diskinezia sunt reduse, deoarece concentrațiile plasmatiche de levodopa sunt menținute la un nivel constant în fereastra terapeutică individuală. Efectul terapeutic asupra simptomelor motorii (starea „On” (activ)) este obținută în prima zi de tratament.

Eficacitate și siguranță clinică

Studii cu forma de prezentare Duodopa gel intestinal

Eficacitatea Duodopa a fost confirmată în două studii de Fază 3, cu protocol identic, multicentrice, cu durată de 12 săptămâni, randomizate, dublu-orb, dublu mascate (mascare a formei farmaceutice), controlate activ, cu grupuri paralele, cu scopul de a evalua eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea sistemului Duodopa gel intestinal, comparativ cu levodopa/carbidopa 100 mg/25 mg sub formă de comprimate. Studiile au fost efectuate la pacienți cu boală Parkinson avansată, care au răspuns la terapia cu levodopa și care aveau fluctuații motorii persistente în ciuda tratamentului optimizat cu levodopa/carbidopa forma farmaceutică cu administrare orală și cu alte medicamente antiparkinsoniene disponibile; în studii au fost înrolați 71 de pacienți. Rezultatele celor două studii au fost combinate și s-a efectuat o singură analiză de studiu.

Obiectivul principal de evaluare a eficacității, modificarea timpului „Off” normalizat (de la momentul inițial până la momentul final), bazată pe datele Jurnalului Bolii Parkinson (*PD Diary*) utilizând ultima observație efectuată, a demonstrat o diferență medie semnificativă statistic utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS) în favoarea grupului de tratament cu Duodopa (Tabelul 6).

Rezultatele cu privire la obiectivul principal de evaluare au fost susținute de analiza unui Model Mixt de Măsurători Repetate (MMMR), care a examinat modificarea față de momentul inițial la fiecare vizită ulterioară din studiu. Această analiză a timpului „Off” a demonstrat în Săptămâna 4 o îmbunătățire semnificativă statistic mai mare în grupul de tratament cu Duodopa față de grupul de control activ, iar ameliorarea s-a dovedit a fi semnificativă statistic în Săptămâna 8, 10 și 12.

Pe baza datelor din Jurnalul Bolii Parkinson, această modificare a timpului „Off” a fost asociată cu o diferență medie semnificativă statistic utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS) față de momentul inițial în media zilnică a timpului „On” normalizat, fără dischinezie deranjantă, între grupul de tratament cu Duodopa și grupul cu control activ. Valorile de la momentul inițial au fost colectate cu trei zile înainte de randomizare și după 28 de zile de tratament oral standardizat.

Tabelul 6. Modificări de la momentul inițial la momentul final ale timpului „Off” și ale timpului „On” fără dischinezie deranjantă

Grup de tratament	N	Valoare medie de la momentul inițial (DS) (ore)	Valoare medie de la momentul final (DS) (ore)	Modificarea medie prin LS (ES) (ore)	Diferența medie prin LS (ES) (ore)	Valoare <i>p</i>
Parametru principal: Timp „Off”						
Control activ ^a	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
Duodopa gel intestinal	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
Parametru secundar cheie: Timp „On” fără dischinezie deranjantă						
Control activ	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Duodopa gel intestinal	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059
DS = deviație standard; ES = eroare standard						
^a . Control activ, levodopa/carbidopa 100/25 mg comprimate, administrate oral (Sinemet comprimate supra-încapsulate)						

Pentru Indexul Rezumativ al Chestionarului Bolii Parkinson (PDQ-39) (*un index al calității vieții în boala Parkinson*), scorul ameliorării aprecierii clinice globale (CGI-I) și scorul Scalei de evaluare a bolii Parkinson unitare (UPDRS) partea a II-a (Activități cotidiene), analizele altor obiective de evaluare secundare privind eficacitatea, în ordinea ierarhică a procedurii de testare, au demonstrat rezultate semnificative statistic pentru Duodopa gel intestinal în comparație cu levodopa/carbidopa forma farmaceutică cu administrare orală. În săptămâna a 12-a, Indexul total PDQ-39 a arătat o scădere față de valoarea la momentul inițial de 10,9 puncte în grupul de tratament cu Duodopa gel intestinal. Alte obiective de evaluare secundare, scorul UPDRS partea a III-a, Indexul rezumativ al chestionarului EuroQol cu 5 dimensiuni (EQ-5D) și scorul total ZBI (*Zarit Burden Interview*) nu au întrunit o semnificație statistică pe baza procedurii de testare ierarhice.

Un studiu de fază 3, deschis, cu un singur braț, multicentric, a fost efectuat pentru a evalua siguranța și tolerabilitatea Duodopa administrat pe termen lung, mai mult de 12 luni, la 354 de pacienți. Populația din studiu a fost reprezentată de pacienți responsivi la levodopa, cu boală Parkinson în formă avansată și care aveau fluctuații motorii chiar dacă aveau tratament optimizat cu medicamente disponibile pentru boala Parkinson. Timpul zilnic mediu normalizat „Off” s-a modificat cu – 4,44 ore la momentul final față de momentul inițial (6,77 ore la momentul inițial și 2,32 ore la momentul final), cu o creștere corespunzătoare a timpului „On” fără dischinezie deranjantă de 4,8 ore.

A fost efectuat un studiu de fază 3, randomizat, deschis, multicentric, pentru a evalua efectul Duodopa gel intestinal asupra dischineziei, în comparație cu un tratament medical optimizat (TMO) pe parcursul a 12 săptămâni, la 61 de pacienți. Populația din studiu a fost reprezentată de pacienți responsivi la levodopa, cu boală Parkinson avansată și cu fluctuații motorii controlate inadecvat cu TMO și care aveau un scor total pe Scala de evaluare a dischineziei unitare (UDysRS) cu o valoare inițială ≥ 30 . Modificarea față de valoarea inițială, la săptămâna 12, a scorului total UDysRS (obiectivul principal de evaluare), a demonstrat o diferență medie semnificativă statistic prin metoda LS (-15,05; $P < 0,0001$) în favoarea grupului de tratament cu Duodopa, comparativ cu grupul cu TMO. Analiza obiectivelor secundare de evaluare, utilizând o procedură de testare în ordine fixă, a demonstrat rezultate semnificative statistic în favoarea Duodopa, comparativ cu TMO pentru timpul „On” fără dischinezie deranjantă, măsurat pe baza datelor din jurnalul bolii Parkinson, pentru Indexul Total al Chestionarului Bolii Parkinson 8 (PDQ-8), scorul evaluării modificării impresiei clinice globale (CGI-C), scorul UPDRS partea a II-a și pentru timpul „Off” măsurat pe baza datelor din jurnalul pentru Boala Parkinson. Scorul UPDRS partea a III-a nu a întrunit o semnificație statistică.

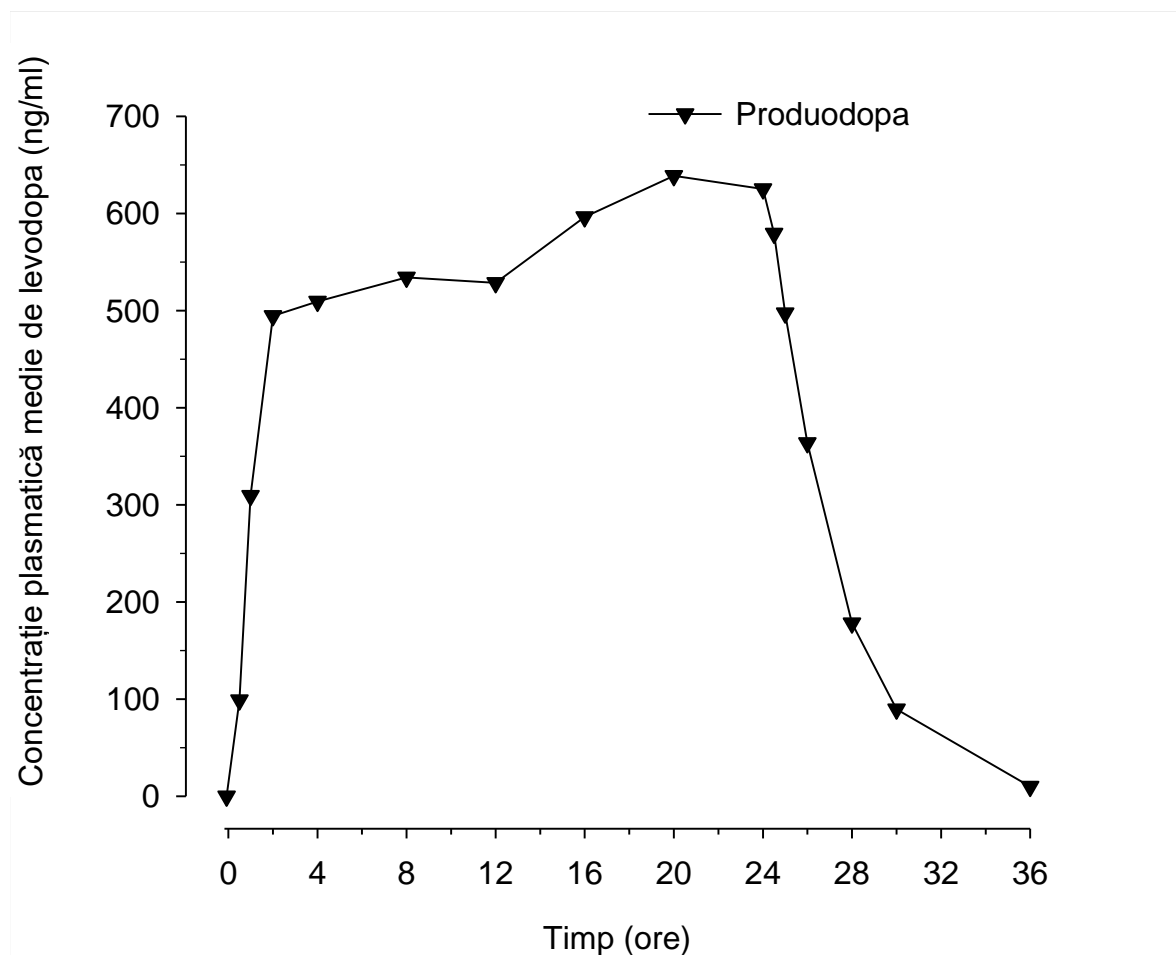
Studii cu Produodopa

Produodopa este o combinație de promedicamente de levodopa monofosfat și carbidopa monofosfat (raport 20:1) într-o soluție destinată perfuziei subcutanate continue de 24 de ore/zi. S-a demonstrat că

administrarea subcutanată de Produodopa și administrarea intestinală de Duodopa au parametrii C_{max} și ASC ai levodopei comparabili, ceea ce susține un profil de eficacitate comparabil. Studiul a arătat o expunere stabilă la levodopa, cu valori de fluctuație de 0,262 și 0,404 pentru Produodopa și, respectiv, pentru Duodopa.

După administrarea Produodopa la voluntari sănătoși, starea de echilibru a levodopei este atinsă rapid, în general în decurs de 2 ore și menținută în timpul perioadei perfuziei. Figura 1 de mai jos arată expunerea la levodopa după administrarea de Produodopa timp de 24 de ore.

Figura 1. Expunerea medie la levodopa după perfuzia de 24 de ore cu Produodopa



Rezultatele unui studiu suplimentar privind comparabilitatea farmacocineticii au demonstrat că expunerea la levodopa a fost comparabilă între Produodopa și Duodopa atunci când ambele au fost administrate pe o perioadă de 24 de ore.

S-a efectuat un studiu multicentric de fază 3, dublu-orb, dublu-mascat, randomizat, controlat activ, pentru a evalua efectul Produodopa la pacienții cu boală Parkinson avansată pe o perioadă de 12 săptămâni. În total, 145 de pacienți au fost randomizați în raport de 1:1 și 141 de pacienți au primit fie administrare subcutanată continuă de Produodopa pe o perioadă de 24 de ore/zi plus capsule orale de placebo (N=74), fie administrare subcutanată continuă pe o perioadă de 24 de ore/zi de soluție placebo plus comprimate orale încapsulate de carbidopa-levodopa IR (cu eliberare imediată) (N=67).

Populația din studiu a fost alcătuită din pacienți cu boală Parkinson sensibilă la levodopa, ale căror fluctuații motorii au fost controlate inadecvat cu medicația actuală și care au manifestat minimum 2,5 ore de timp „off”/zi, conform evaluării pe baza Jurnalului Bolii Parkinson.

Produodopa a evidențiat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic de la momentul inițial până în Săptămâna 12 în ceea ce privește timpul „on” fără diskinezie deranjantă și timpul „off”,

comparativ cu grupul cu carbidopa-levodopa IR pe cale orală (Tabelul 7). Alte obiective de evaluare secundare, experiențele motorii în viața de zi cu zi, akinezia matinală, somnul și indicatorii de calitate a vieții nu au îndeplinit semnificația statistică pe baza procedurii de testare ierarhică.

Tabelul 7. Modificarea de la momentul inițial la obiectivul principal de evaluare, a parametrilor principali și secundari cheie

Grup de tratament	N	Valoare medie de la momentul inițial (DS)	Valoare medie a modificării de la momentul inițial la obiectivul principal de evaluare (DS)	Modificarea medie prin LS	Diferența medie prin LS	Valoarea P (Intervalul de încredere 95%)
Parametru principal						
Timp „on” fără dischinezie deranjantă (ore) ^a						
Carbidopa-levodopa IR pe cale orală ^b	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)
Parametru secundar						
Timp „off” (ore) ^a						
Carbidopa-levodopa IR pe cale orală ^b	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)
DS = deviație standard;						
^a Derivat din jurnalul bolii Parkinson (BP).						
^b Comprimare orale de carbidopa-levodopa cu eliberare imediată.						

În total, 110 pacienți au finalizat studiul. În timpul perioadei de tratament în regim dublu-orb, 7,5% (N=5) dintre pacienții din grupul cu carbidopa-levodopa IR pe cale orală și 35,1% (N=26) din grupul cu Produodopa au întrerupt prematur tratamentul. Cel mai frecvent motiv pentru întreruperea tratamentului în grupul cu Produodopa a fost reprezentat de evenimentele adverse 18,9% (N=14). Unul dintre cei 74 de pacienți din grupul cu Produodopa a fost exclus din analiză deoarece subiectul nu avea date de la momentul inițial valide pentru modelul de eficacitate (N=73 în Tabelul 7). De asemenea, a fost efectuată o analiză de sensibilitate J2R pentru a evalua rezultatele analizei într-o ipoteză mai conservatoare. Rezultatele analizei de sensibilitate J2R au fost în concordanță cu rezultatele analizei primare.

S-a efectuat un studiu de fază 3, deschis, cu un singur braț, pentru a evalua siguranța și tolerabilitatea expunerii zilnice pe o perioadă de 24 de ore la perfuzia subcutanată continuă cu Produodopa timp de 52 de săptămâni la 244 pacienți. Populația de studiu a constat din pacienți cu boala Parkinson responsivi la levodopa ale căror simptome motorii nu erau controlate în mod adecvat cu tratamentul curent, care au manifestat un minimum de 2,5 de ore de timp „Off” pe zi, conform evaluării jurnalelor bolii Parkinson. În total, 137 de pacienți au finalizat studiul. Cele mai frecvente motive pentru întreruperea tratamentului au fost evenimentele adverse (26%) și retragerea consimțământului (16%). Evenimentele adverse raportate pentru ≥ 10% dintre subiecți au fost evenimente la locul de perfuzare, halucinații, cădere, anxietate și amețeli. Cele mai frecvente evenimente adverse legate de Produodopa au fost evenimentele la locul de perfuzare, care nu au fost grave ci ușoare sau moderate ca severitate și

s-au rezolvat. Rezumatul profilului de siguranță al Produodopa din acest studiu este prezentat la pct. 4.8 (vezi pct. 4.8 Reacții adverse).

Copii și adolescenți

Siguranța Produodopa la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită și utilizarea acestuia la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu este recomandată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Produodopa se administrează direct în spațiul subcutanat și este rapid absorbit și convertit în levodopa și carbidopa. Într-un studiu de fază 1 la voluntari sănătoși, levodopa și carbidopa au fost detectabile în plasmă în decurs de 30 de minute la primul punct de colectare farmacocinetică. La majoritatea subiecților, starea de echilibru a fost atinsă în decurs de 2 ore când doza de Produodopa a fost administrată ca doză de încărcare urmată de perfuzie continuă.

Pentru a determina absorbția Produodopa în diferite locuri subcutanate, voluntarilor sănătoși li s-a administrat Produodopa la nivelul abdomenului, brațului și coapsei folosind un design încrucișat cu 3 căi. Analiza farmacocinetică din acest studiu a arătat că cele 3 locuri au expunere aproape identică la levodopa și carbidopa, ceea ce sugerează că absorbția Produodopa este similară în diferitele locuri subcutanate.

Produodopa ocolește intestinul, astfel încât alimentele nu modifică absorbția sau expunerea la levodopa/carbidopa.

Distribuție

Volumul de distribuție al levodopei este moderat scăzut. Raportul de distribuție pentru levodopa între eritrocite și plasmă este de aproximativ 1. Levodopa se leagă într-o proporție neglijabilă de proteinele plasmatică (< 10%). Levodopa este transportată în creier prin mecanismul transportor al aminoacizilor neutri mari.

Carbidopa se leagă în proporție de aproximativ 36% de proteinele plasmatică. Carbidopa nu traversează bariera hematoencefalică.

Atât foslevodopa, cât și foscarbidopa se leagă într-o proporție scăzută de proteinele plasmatică (24% - 26%).

Metabolizare și eliminare

Promedicamentele foslevodopa și foscarbidopa sunt convertite rapid de fosfatazele alcaline în levodopa și carbidopa. Levodopa este metabolizată în principal de decarboxilaza aminoacizilor aromatici (AAAD) și de enzimele COMT. Alte căi de metabolizare sunt transaminarea și oxidarea. Decarboxilarea levodopei în dopamină de către AAAD este calea enzimatică majoră atunci când nu este administrat concomitent niciun inhibitor enzimatic. O-metilarea levodopei de către COMT formează 3-O-metildopa. Când se administrează împreună cu carbidopa, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al levodopei este de aproximativ 1,5 ore.

Carbidopa este metabolizată în doi metaboliți principali (acidul α -metil-3-metoxi-4-hidroxifenilpropionic și acidul α -metil-3,4-dihidroxifenilpropionic). Acești 2 metaboliți sunt eliminați în principal prin urină nemodificați sau sub formă de conjugați glucuronid. Carbidopa nemodificată reprezintă 30% din totalul excreției urinare. Timpul de înjumătățire prin eliminare al carbidopei este de aproximativ 2 ore.

Grupe speciale de pacienți

Produodopa este destinat utilizării la pacienții cu boala Parkinson cărora li se administrează deja o doză stabilă de levodopa pe cale orală, iar doza de Produodopa este optimizată odată ce pacienții încep tratamentul.

Vârstnici

Impactul vârstei asupra farmacocineticii levodopei după perfuzia cu Produodopa nu a fost evaluat în mod specific. Studiile privind levodopa sugerează o reducere modestă a clearance-ului levodopei odată cu creșterea în vârstă.

Insuficiență renală sau hepatică

Farmacocinetica Produodopa la subiecții cu insuficiență renală și/sau hepatică nu a fost stabilită.

Încărcătura zilnică anticipată de fosfor de la cea mai mare doză clinică propusă de foslevodopa/foscarbidopa (6000/300 mg/zi de foslevodopa/foscarbidopa) este de aproximativ 700 mg, ceea ce este considerabil mai puțin decât limita superioară a aportului alimentar de referință al Academiei Naționale de Științe din Statele Unite de 3000 mg/zi; cu toate acestea, nu există date privind farmacocinetica sau siguranța pentru Produodopa la pacienți cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă. Prin urmare, trebuie exercitată prudență la pacienții cu boală renală în stadiu terminal dializați, care necesită tratament cu Produodopa din cauza capacității reduse a rinichilor de a elimina fosfatul.

Greutate corporală

Impactul greutății corporale asupra farmacocineticii levodopei după perfuzia cu Produodopa nu a fost evaluat în mod specific. Studiile anterioare privind levodopa au demonstrat că greutatea crește volumul de distribuție și poate reduce expunerea la levodopa.

Sex sau rasă

După administrarea Produodopa, expunerile la carbidopa și levodopa atât la subiecții japonezi, cât și la subiecții chinezi Han au fost comparabile cu cele de la subiecții caucazieni.

Impactul sexului asupra farmacocineticii după perfuzia cu Produodopa nu a fost evaluat în mod specific. S-a evaluat efectul sexului asupra farmacocineticii levodopei, iar studiile au sugerat că nu există nicio diferență semnificativă din punct de vedere clinic legată de sex în ceea ce privește expunerea la levodopa. După administrarea de Produodopa, expunerea la levodopa a fost mai mare la femei odată ce greutatea a fost luată în considerare cu aproximativ 18% pe baza ASC.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenicitatea. Studiile preclinice privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate la iepuri, au evidențiat faptul că levodopa administrată atât în monoterapie cât și în asociere cu carbidopa, au determinat apariția de malformații scheletice și viscerale.

Hidrazina este un produs de degradare al foscarbidopei. În studiile efectuate la animale, s-a arătat că hidrazina are toxicitate sistemică importantă, în special în cazul expunerii prin inhalare. Aceste studii au arătat că hidrazina este hepatotoxică, are toxicitate asupra SNC (deși aceasta nu a fost observată după administrarea pe cale orală) și are efect atât genotoxic, cât și carcinogen (vezi și pct. 4.4).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu 10N (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric, concentrat (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Ambalaj sigilat: 20 de luni.

După deschidere: a se utiliza imediat. Medicamentul trebuie utilizat în decurs de 24 de ore după ce este transferat din flacon în seringă.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se ține flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de deteriorare.

Se pot păstra la temperatura camerei până la maximum 30°C pentru o singură perioadă de până la 28 de zile. Odată ce un flacon a fost păstrat la temperatura camerei, nu returnați produsul la frigider. Înregistrați data la care Produodopa este scos pentru prima dată din frigider în spațiul prevăzut de pe cutie.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

Medicamentul trebuie să fie adus la temperatura camerei înainte de perfuzare. Dacă este refrigerat înainte de utilizare, flaconul trebuie scos din frigider și lăsat să stea la temperatura camerei, ferit de lumina directă a soarelui, timp de 30 de minute. Dacă a fost ținut la frigider, medicamentul nu trebuie încălzit (în flacon sau seringă) în niciun alt mod decât lăsându-l să se încălzească la temperatura camerei. De exemplu, nu trebuie încălzit în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cantitate totală de 10 ml în flacon din sticlă transparentă, incoloră, de tip I, prevăzut cu dop din cauciuc, de culoare gri, capac de sertizare din aluminiu și capsă detașabilă din plastic, de culoare turcoaz, cutie cu 7 flacoane.

Componentele de perfuzie sterile, de unică folosință (seringă, set de perfuzie și adaptor pentru flacon) adecvate pentru utilizare sunt furnizate separat.

Pompa Vyafuser este furnizată separat.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Flacoanele sunt numai pentru o singură utilizare. Întregul conținut al flaconului trebuie transferat într-o seringă pentru administrare. Nu diluați soluția și nu umpleți seringă cu nicio altă soluție. Eliminați flaconul după transferul medicamentului în seringă.

Nu reutilizați un flacon deschis.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Eliminați flaconul dacă nu este utilizat în perioada de 28 de zile la temperatura camerei.

Eliminați seringă și orice medicament neutilizat din seringă după ce medicamentul a stat în seringă timp de 24 de ore. Nu utilizați medicamentul din același flacon sau din aceeași seringă mai mult de 24 de ore.

În prospect, este furnizată o prezentare generală a instrucțiunilor de utilizare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Mainzer Strasse 81
65189 Wiesbaden
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14682/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024