

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Продуодоба 240 mg/ml + 12 mg/ml инфузионен разтвор
Produodopa 240 mg/ml + 12 mg/ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 240 mg фослеводоба (foslevodopa) и 12 mg фоскарбидоба (foscarnidopa).
10 ml съдържат 2 400 mg фослеводоба и 120 mg фоскарбидоба.

Фослеводоба и фоскарбидоба са предлекарства, еквивалентни на приблизително 170 mg леводоба и 9 mg карбидоба на 1 ml.

Помощно вещество с известно действие

Продуодоба съдържа приблизително 1,84 mmol (42,4 mg) натрий на ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор (инфузия).

Продуодоба е бистър до леко опалесцентен разтвор в стъклен флакон. Разтворът не трябва да съдържа частици. Продуодоба може да варира от безцветен до жълт до кафяв и може да има лилав или червен отгънък. Вариациите на цвета са очаквани и нямат влияние върху качеството на лекарствения продукт. Цветът на разтвора може да стане по-тъмен след пробиване на запушалката на флакона или докато е в спринцовката.

pH е приблизително 7,4. Осмолалитетът е приблизително 2 200 до 2 500 mOsmol/kg, но може да варира до 2 700 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За лечение на напреднала болест на Паркинсон, повлияваща се от лечение с леводоба, с тежки моторни флуктуации и хиперкинезия или дискинезия, когато с наличните комбинации от антипаркинсонови лекарствени продукти не са постигнати задоволителни резултати.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Продуодоба се прилага като непрекъсната подкожна инфузия, 24 часа на ден.

Препоръчителната начална скорост на инфузия на Продуодоба се определя чрез преобразуване на дневния прием на леводоба в еквиваленти на леводоба (levodopa equivalents, LE) и след това повишаване с оглед на 24-часово приложение (вж. Започване на лечение). Дозата може да се коригира за постигане на клиничен отговор, който увеличава до максимум времето на нормалното функциониране (On-време) и свежда до минимум броя и продължителността на

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВА	
Кратка характеристика на продукта (Група 1)	
Към Рег. №	20220287
Разрешение №	64270-1, 03-01-2024
ВГ/МА/МР -	
Собрание №	



Off-епизодите и On-епизодите с проблемна дискинезия. Максималната препоръчителна дневна доза на фослеводопа е 6 000 mg (или 25 ml Продуодопа на ден, еквивалентно на приблизително 4 260 mg леводопа на ден).

Продуодопа заменя лекарствата, съдържащи леводопа, и инхибиторите на катехол-О-метил трансфераза (COMT). Ако е необходимо, могат да се приемат едновременно други класове лекарствени продукти за болест на Паркинсон.

Започване на лечение

Пациентите, подходящи за лечение с Продуодопа, трябва да са в състояние да разбират и използват системата за доставяне самостоятелно или с помощта на лице, което се грижи за тях.

Пациентите трябва да бъдат обучени за правилното използване на Продуодопа и системата за доставяне (вж. Начин на приложение) преди започване на лечение с Продуодопа и според необходимостта след това.

За започване на лечение с Продуодопа са необходими три стъпки.

- Стъпка 1: Изчисляване на LE на базата на лекарствата, съдържащи леводопа, използвани през будния период на пациента.
- Стъпка 2: Определяне на скоростта на инфузията на час за Продуодопа.
- Стъпка 3: Определяне на обема на натоварващата доза.

Стъпка 1: Изчисляване на LE на базата на лекарствата, съдържащи леводопа, използвани през будния период на пациента.

Количеството на леводопа от всички съдържащи леводопа лекарствени форми, използвани през будния период от деня (обикновено 16 часа/ден), трябва да бъде преобразувано в LE, с използване на съответния коефициент за умножаване на дозата от Таблица 1 и след това сумирано. При това изчисление вземете предвид само леводопа и инхибитори на COMT. Не включвайте в това изчисление леводопа за животоспасяващо лечение или други антипаркинсонови лекарства или терапии, включително лекарства, приемани извън будния период (напр. прием през нощта). Ако се приемат някакви инхибитори на COMT в рамките на 24-часов период, независимо от дозата на инхибитора на COMT, трябва да се приложи коефициент за корекция към сумата на LE, както е представено в Таблица 1.

Таблица 1. Изчисляване на еквивалентите на леводопа (LE)

Лекарствена форма, съдържаща леводопа	Коефициент за умножаване на дозата
Незабавно освобождаване, включително ентерална суспензия	1
Забавено освобождаване, контролирано освобождаване или удължено освобождаване ^a	0,75
Ако се използва инхибитор на COMT, умножете сумата на изчислените LE по-горе по 1,33 ^a	
^a Леводопа, съдържаща се в комбинирани лекарствени форми с LD/CD/инхибитори на COMT се счита с незабавно освобождаване и трябва да се добави към LE от всички други източници на леводопа, преди сумата да се умножи за коефициента за корекция за инхибитори на COMT (т.е. не прилагайте коефициент за корекция за COMT към единичен LE). CD = карбидопа; LD = леводопа; COMT = катехол-О-метил трансфераза; LE = еквивалент на леводопа.	



Стъпка 2: Определяне на скоростта на инфузията на час за Продуодоп.

Направете справка с Таблица 2 за предложените начални скорости на инфузия за Продуодоп на базата на LE, изчислени на Стъпка 1.

Скоростта на инфузията на час за Продуодоп в Таблица 2 е базирана на приема на LE от пациента по време на обичаен 16-часов буден период (LE₁₆).

Ако определените на Стъпка 1 LE са базирани на буден период, който е по-дълъг или по-кратък от 16 часа, LE трябва да се коригират за 16-часов период. За коригиране към 16-часов период разделете LE, изчислени на Стъпка 1, на броя на часовете, през които пациентът обикновено е буден, и след това умножете по 16. След това направете справка с Таблица 2 за предложените начални скорости на инфузия на Продуодоп. Друг начин да се изчисли началната скорост на инфузия на час е по формулата, показана в Таблица 2, където X е броят на будните часове/ден на пациента.

Скоростта на инфузия на час, определена в тази стъпка, трябва да се въведе като базова скорост на инфузия при програмиране на помпата (за подробности направете справка с инструкциите за употреба на помпата).

Таблица 2. Предложена начална скорост на инфузия на час за Продуодоп

LE₁₆ (LE от всички перорални лекарства, съдържащи LD, приемани през 16-часовия буден период (mg))	Предложена начална скорост на инфузия на час за Продуодоп (ml/ч)^a, приложена за 24 часа
< 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



LE₁₆ (LE от всички перорални лекарства, съдържащи LD, приемани през 16-часовия буден период (mg))	Предложена начална скорост на инфузия на час за Продуодоп (ml/ч)^a, приложена за 24 часа
3 000 – 3 099	1,01 – 1,04
> 3 100	1,04

^a Скоростта на инфузията на час може да се изчисли с използване на формулата по-долу, където X е броят на будните часове на пациента, използвани за определяне на LE (напр. X = 16 в таблицата по-горе).

Скорост на инфузията на час (ml/ч) = $[(LE \cdot 0,92 \cdot 1,41) / 240] / X$

Предположения, използвани за генериране на „Предложена начална скорост на инфузия на час за Продуодоп“:

- Общите дневни LE за период от 16 часа са повишени с 50% с оглед на 24-часов прием
- Бионаличността на фослеводопа, приложена подкожно е 8% по-висока, отколкото абсорбираната ентрално леводопа
- Съотношението между молекулното тегло на фослеводопа и леводопа е 1,41:1
- Един милилитър Продуодоп съдържа 240 mg фослеводопа и 12 mg фоскарбидопа
- Повечето пациенти с болест на Паркинсон (БП) получават лечение с перорални лекарства за БП през будния период (обикновено период на лечение от 16 часа/ден); след като бъде изчислено количеството фослеводопа, необходимо за 16-часовия период, то се разделя на 240 mg за определяне на броя милилитри, необходими за 16-часовия период, и след това се разделя на 16 часа за установяване на скоростта на инфузията на час

LE = еквиваленти на леводопа; LD = леводопа.

Стъпка 3: Определяне на обема на натоварващата доза.

Натоварващата доза може да се приложи непосредствено преди започване на часова инфузия за бързо овладяване на симптомите при започване на терапия с Продуодоп в „Off“ състояние (или ако помпата е била изключена за повече от 3 часа). Натоварващите дози могат да се прилагат чрез помпата или с перорални таблетки карбидопа-леводопа с незабавно освобождаване.

В Таблица 3 е предоставен препоръчителният обем на натоварващата доза (ml) Продуодоп, който да бъде програмиран на помпата (за подробности направете справка с Инструкциите за употреба на помпата) и съответното количество леводопа с незабавно освобождаване (mg), независимо от едновременно приложения периферен инхибитор на DOPA-декарбоксилазата (напр. карбидопа, бензеразид).

Таблица 3. Определяне на обема Продуодоп, препоръчван за натоварващата доза

Препоръчителен обем за натоварваща доза (ml), който да бъде програмиран на помпата	Приблизително съответстващо количество леводопа (mg)
0,6	100
0,9 – 1,2	150 – 200
1,5 – 1,8	250 – 300
2,0	350

0,1 ml Продуодоп съдържа 24 mg фослеводопа (еквивалентно на приблизително 17 mg леводопа). Помпата може да доставя натоварваща доза, варираща от 0,1 ml до максимално 3,0 ml, на стъпки от 0,1 ml.



Оптимизиране и поддръжка

За постигане на оптимален клиничен отговор при пациента, медицинският специалист може да коригира началната скорост на инфузията на час. Скоростта на инфузията на час трябва да се доставя непрекъснато в продължение на 24-часовия дневен период на инфузия. Ако желае, медицинският специалист може да програмира и активира 2 алтернативни скорости на инфузия на час (ниска/висока). Всички скорости на инфузия може да се коригират на стъпки от 0,01 ml/ч (което е еквивалентно на приблизително 1,7 mg леводопа/час) и не трябва да превишават 1,04 ml/ч (или приблизително 4 260 mg леводопа на ден [6 000 mg фослеводопа на ден]). Помпата разполага със защитен достъп до конфигурирането на дозата, за да попречи на пациента да промени предварително програмираните дебити или функцията за допълнителна доза.

По преценка на медицинския специалист, Продуодопа може да се приема самостоятелно или при необходимост с други съпътстващи лекарствени продукти за болест на Паркинсон. По време на инфузия на Продуодопа може да се обмисли да се намалят другите едновременно прилагани лекарства за болест на Паркинсон, последвано от корекция на дозата на Продуодопа. Не е проучена едновременната употреба на Продуодопа с други лекарства, съдържащи леводопа, или с лекарствени продукти, които регулират значително синаптичните нива на допамин (като инхибитори на COMT).

Алтернативен дебит

Помпата също така позволява да се програмират 2 алтернативни опции за скорост на инфузия за употреба от пациента (ниска/висока). Алтернативните скорости на инфузия трябва да са активирани и предварително програмирани от медицинския специалист и могат да се избират от пациентите с оглед на промени във функционалната необходимост, напр. понижаване на дозата през нощта или повишаване на дозата при продължителна интензивна активност (за подробности направете справка с инструкциите за употреба на помпата).

Допълнителни дози

Ако е позволено от медицинския специалист, пациентите могат самостоятелно да прилагат допълнителна доза за овладяване на остри „Off“ симптоми, проявили се по време на непрекъснатата инфузия. За обема на допълнителната доза могат да се избират 5 опции (вж. Таблица 4). Функцията за допълнителна доза е ограничена до не повече от 1 допълнителна доза на час. Ако пациентът е използвал 5 или повече дози през периода на лечение от 24 часа/ден, трябва да се обмисли преразглеждане на базовата скорост на инфузията. Възможността за активиране на тази функция, както и необходимото минимално време между допълнителните дози, се определя от медицинския специалист и не може да се променя от пациента (за подробности относно програмирането на функцията за допълнителна доза направете справка с инструкциите за употреба на помпата).

Таблица 4. Опция за допълнителна доза за Продуодопа

Обем на Продуодопа (ml)	Еквиваленти на леводопа (mg)
0,10	17
0,15	25,5
0,20	34
0,25	42,5
0,30	51



Начин на приложение

Продуодоба се прилага подкожно, за предпочитане в корема, като се избягва областта с радиус 5 cm около пъпа. Използвайте асептична техника при подготвянето и прилагането на този лекарствен продукт. Инфузионната система (канюла) може да остане на място за период до 3 дни, когато лекарството се влива непрекъснато. Сменяйте мястото на инфузията и използвайте нова инфузионна система най-малко на всеки 3 дни. Препоръчва се новите места на инфузията да са най-малко на 2,5 cm от местата, използвани в рамките на последните 12 дни. Продуодоба не трябва да се прилага в области, където мястото е болезнено, насинено, зачервено или втвърдено. За прилагането на Продуодоба трябва да се използва само помпата Vyafuser (за подробности направете справка с инструкциите за употреба на помпата), като се използват стерилни компоненти за инфузия за еднократна употреба (спринцовка, инфузионна система и адаптер за флакон), които отговарят на изискванията за употреба. Пациентите трябва да бъдат обучени за правилното използване на Продуодоба и системата за доставяне (помпа, флакон с разтвор, адаптер за флакон, спринцовка, инфузионна система, аксесоар за носене, презареждаща се батерия и зарядно устройство) преди започване на лечение с Продуодоба и според необходимостта след това.

При фармакокинетично кросоувър проучване, прилагането на Продуодоба в ръката и бедрото води до почти еквивалентна експозиция в сравнение с прилагането в корема (вж. точка 5.2 Абсорбция). Дългосрочната безопасност и ефикасност на прилагането в ръката и бедрото не са оценени.

Лекарственият продукт трябва да се съхранява и с него да се борава така, както е описано в точка 6.4 Специални условия на съхранение. Флаконите с лекарство са само за еднократна употреба. След като съдържанието на флакона е прехвърлено в спринцовката, съдържанието на спринцовката трябва да се приложи в рамките на 24 часа. Използваните флакони и спринцовки с лекарство трябва да се изхвърлят съгласно местните разпоредби. Спринцовките трябва да се изхвърлят, дори ако в тях има останал продукт съгласно указанията на медицинския специалист (вж. точка 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне).

Прекъсване на терапията

По принцип трябва да се избягва внезапно прекратяване или бързо понижаване на дозата Продуодоба без прилагане на алтернативна допаминергична терапия (вж. точка 4.4).

Продуодоба може да се прекъсне без допълнителни действия за кратки периоди от време, като например докато пациентът взема душ. При прекъсвания, по-дълги от 1 час, трябва да се използва нова инфузионна система (тръби и канюла) и следва да се използва различно място на инфузията. Ако инфузията е прекъсната за повече от 3 часа, пациентът може също да приложи самостоятелно и натоварваща доза, ако е активирана от медицинския специалист, за бързото овладяване на симптомите.

Ако лечението с Продуодоба е прекъснато за продължително време (> 24 часа) или е окончателно прекратено, медицинският специалист трябва да определи подходящо алтернативно допаминергично лечение (напр. перорално леводопа/карбидопа). Лечението с Продуодоба може да се възобнови по всяко време, като се спазват указанията за започване на лечение с Продуодоба (вж. точка 4.2 Започване на лечение).

Специални популации

Фармакокинетиката на Продуодоба не е оценена при никоя специална популация. Продуодоба е предназначен за употреба при пациенти с болест на Паркинсон, които вече са на стабилна перорална доза леводопа. Разликите в експозицията не се считат за клинично значими, тъй като терапията с Продуодоба се оптимизира след като пациентите започнат лечение. Поради това не се очаква ковариантните ефекти да оказват влияние върху клиничната ефикасност или



безопасност. За допълнителна информация относно фармакокинетиката на леводопа и карбидопа при специални популации вижте точка 5.2.

4.3 Противопоказания

Продуодопа е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- тесноъгълна глаукома
- тежка сърдечна недостатъчност
- остър инсулт
- тежка сърдечна аритмия
- неселективните МАО инхибитори и селективните МАО инхибитори тип А са противопоказани за приложение с Продуодопа. Тези инхибитори трябва да се спрат най-малко две седмици преди началото на лечението с Продуодопа. Продуодопа може да се прилага едновременно с препоръчаната от производителя доза на МАО инхибитор със селективност за МАО тип В (например селегилин хидрохлорид) (вж. точка 4.5).
- състояния, при които адренергичните средства са противопоказани, например феохромоцитом, хипертиреозидизъм и синдром на Cushing.

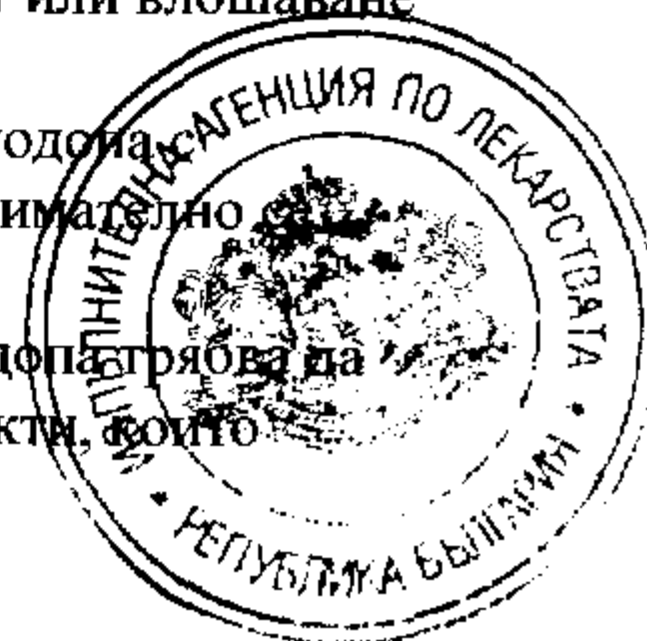
Тъй като леводопа може да активира малигнен меланом, Продуодопа не трябва да се прилага при пациенти със съмнителни недиагностицирани кожни лезии или анамнеза за меланом.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

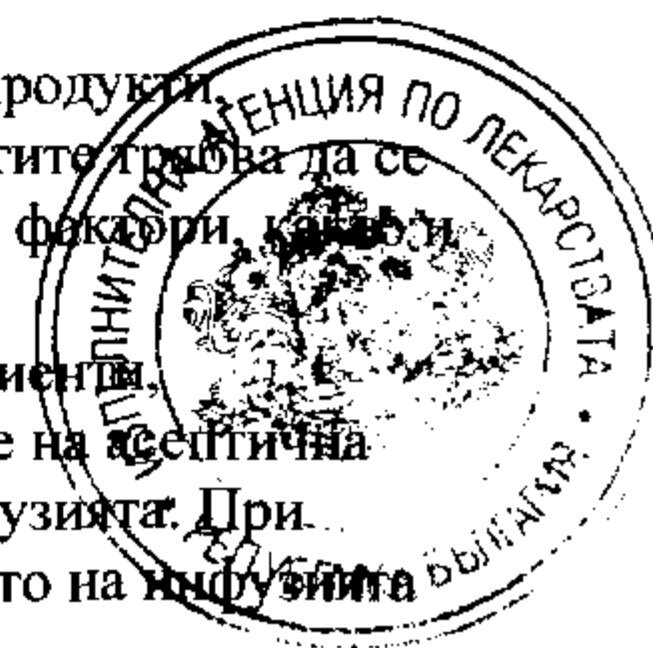
Специални предупреждения и предпазни мерки за Продуодопа

Няколко предупреждения и предпазни мерки по-долу са общи за леводопа и следователно и за Продуодопа.

- Продуодопа не се препоръчва за лечение на лекарство-индуцирани екстрапирамидни реакции.
- Лечението с Продуодопа трябва да се извършва внимателно при пациенти с тежко сърдечно или белодробно заболяване, бронхиална астма, бъбречно, чернодробно или ендокринно заболяване или при анамнеза за пептична язва или конвулсии.
- При пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт с остатъчни предсърдни нодални или камерни аритмии, сърдечната функция трябва да се проследява особено внимателно в периода на началното регулиране на дозировката.
- Всички пациенти, лекувани с Продуодопа, трябва да се проследяват внимателно за развитие на промени в психиката, депресия със суицидни тенденции и други сериозни психически промени. Пациенти с минала или налична психоза трябва да бъдат лекувани внимателно. Възможно е да се наблюдава по-висока честота на халюцинации при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични лечения, съдържащи леводопа, включително Продуодопа. Препоръчително е лечението да се преразгледа, ако се развият подобни симптоми.
- Едновременното приложение с антипсихотици, блокиращи допаминовите рецептори, особено D2-рецепторни антагонисти, трябва да се извършва предпазливо, като пациентът трябва да се наблюдава внимателно за загуба на антипаркинсоновия ефект или влошаване на паркинсоновите симптоми (вж. точка 4.5).
- Пациенти с хронична широкоъгълна глаукома може да се лекуват с Продуодопа с внимание, при добър контрол на вътреочното налягане, като пациентът внимателно следи за промени във вътреочното налягане.
- Продуодопа може да предизвика ортостатична хипотония. Затова Продуодопа трябва да се прилага внимателно при пациенти, приемащи други лекарствени продукти, които може да причинят ортостатична хипотония (вж. точка 4.5).



- При пациенти с болест на Паркинсон, леводопа се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване и затова трябва да се внимава при шофиране и работа с машини (вж. точка 4.7).
- При внезапно прекъсване на антипаркинсонови лекарствени продукти е съобщаван комплекс от симптоми, наподобяващ невролептичният малигнен синдром (НМС), включващ мускулна ригидност, повишена телесна температура, ментални промени (например агитация, обърканост, кома) и повишени серумни нива на креатин фосфокиназата. При пациенти с болест на Паркинсон рядко са наблюдавани рабдомиолиза вследствие на НМС или тежки дискинезии. Поради това пациентите трябва да се наблюдават внимателно при внезапно намаляване или прекъсване на дозата на комбинациите леводопа/карбидопа, особено пациентите, получаващи антипсихотици. НМС или рабдомиолиза не са съобщавани във връзка с Продуодопа.
- Пациентите трябва редовно да се наблюдават за развитие на нарушения на импулсивния контрол. Пациентите и грижещите се за тях лица трябва да са информирани, че поведенчески симптоми на нарушения на импулсивния контрол, включително патологично желание за залагане, повишено либидо и хиперсексуалност, компулсивно харчене или пазаруване, прекомерно и компулсивно хранене, могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични терапии, съдържащи леводопа, включително Продуодопа. Препоръчително е лечението да се преоцени, ако се развият подобни симптоми.
- Епидемиологични проучвания са показали, че пациентите с болест на Паркинсон имат по-висок риск от развитие на меланом, отколкото общата популация. Не е установено дали наблюдаваният повишен риск се дължи на болестта на Паркинсон, или на други фактори, като лекарства за лечение на болестта на Паркинсон. Поради това пациенти и лекари се съветват да следят редовно за меланом по време на приложението на Продуодопа за всяка индикация. Най-добре е да се провеждат периодични прегледи на кожата от подходящо квалифицирани лица (напр. дерматолози).
- Синдром на нарушената допаминова регулация (Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS) е разстройство, свързано със зависимост, което води до прекомерно използване на продукта, наблюдавано при някои пациенти, лекувани с леводопа/карбидопа. Преди започване на лечение, пациентите и полагащите грижи за тях трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от развитие на DDS.
- Може да се наложи намаляване на дозата на Продуодопа, за да се избегнат индуцираните от леводопа дискинезии.
- При продължителна терапия с Продуодопа е препоръчително периодично да се изследват чернодробната, хемопоетичната, сърдечносъдовата и бъбречната функция.
- Продуодопа съдържа хидразин, продукт от метаболизирането на фоскарбидопа, който може да е генотоксичен и потенциално канцерогенен. Медианата на дневната доза Продуодопа е приблизително 2 541 mg/ден фослеводопа и 127 mg/ден фоскарбидопа. Максималната препоръчителна дневна доза е 6 000 mg фослеводопа и 300 mg фоскарбидопа. Това включва хидразин до медиана на експозицията от 0,2 mg/ден с максимум от 0,5 mg/ден. Не е известна клиничната значимост на тази експозиция на хидразин.
- Намалената способност за боравене със системата за доставяне може да доведе до усложнения. При такива пациенти, грижещите се за тях лица (например медицински сестри или близки роднини) трябва да помагат на пациента.
- Внезапно или постепенно влошаване на брадикинезията може да показва запушване на помпата по някаква причина и трябва да се проучи.
- Съобщава се за полиневропатия при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, съдържащи леводопа/карбидопа. Преди започване на лечението, пациентите трябва да се оценят за анамнеза или признаци на полиневропатия и известни рискови фактори, които се наблюдават периодично след това.
- Съобщава се за събития на мястото на инфузията (вж. точка 4.8) при пациенти, получаващи Продуодопа. За намаляване на риска се препоръчва спазване на асептична техника при употреба на лекарството и честа промяна на мястото на инфузията. При клинични проучвания няколко пациенти, съобщават за реакции на мястото на инфузията.



и развиват инфекции на мястото на инфузията. Поради това се препоръчва внимателно проследяване за сериозни реакции и инфекции на мястото на инфузията.

Продуодоба съдържа натрий

Продуодоба съдържа 42,4 mg (приблизително 1,84 mmol) натрий на ml, еквивалентно на 2,1% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий на СЗО. Максималната дневна доза на това лекарство съдържа 54% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий на СЗО.

Продуодоба е с високо съдържание на натрий. Това трябва да се вземе предвид, особено при пациенти на диета с ниско съдържание на сол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с Продуодоба. Изброените по-долу взаимодействия са известни от генеричната комбинация леводоба/карбидоба.

Необходимо е внимание при едновременно приложение на Продуодоба със следните лекарствени продукти:

Антихипертензивни средства

Наблюдавана е симптоматична ортостатична хипотония при пациенти, получаващи антихипертензивни лекарствени продукти, когато към терапията им са добавяни комбинации от леводоба и декарбоксилазен инхибитор. Може да се наложи корекция на дозата на антихипертензивното лекарство.

Антидепресанти

Рядко са съобщавани нежелани реакции, включително хипертония и дискинезия, в резултат на едновременно приложение на трициклични антидепресанти (напр. амоксапин и тримипрамин) и лекарствени продукти, съдържащи карбидоба/леводоба.

Инхибитори на COMT (толкапон, ентакапон, опикапон)

Едновременната употреба на инхибитори на COMT (катехол-О-метил трансфераза) и Продуодоба може да увеличи бионаличността на леводоба. Може да се наложи корекция на дозата на Продуодоба.

Други лекарствени продукти

Антагонистите на допаминовите рецептори (някои антипсихотици, например фенотиазини, бутирофенони и рисперидон, и антиеметици, например метоклопрамид), бензодиазепини, изониазид, фенитоин и папаверин могат да намалят терапевтичния ефект на леводоба. Пациентите, приемащи тези лекарствени продукти заедно с Продуодоба, трябва да се наблюдават внимателно за загуба на терапевтичен отговор.

МАО инхибиторите са противопоказани при пациенти, приемащи Продуодоба, с изключение на селективните МАО инхибитори тип В (например селегилин HCl). Може да се наложи корекция на дозата на Продуодоба, когато се добавя селективен МАО инхибитор тип В.

Едновременното приложение на селегилин и леводоба/карбидоба е свързано със сериозно ортостатична хипотония.

Амантадин има синергичен ефект с леводоба и може да засили свързаните с леводоба нежелани събития. Може да се наложи коригиране на дозата на Продуодоба.



Симпатикомиметиците (напр. адренергични лекарствени продукти, но не само – салбутамол, фенилефрин, изопротеренол, добутамин) може да увеличат сърдечносъдовите нежелани събития, свързани с леводопа.

Фоскарбидопа е идентифициран като потенциален индуктор на CYP1A2 *in vitro*. Трябва да се обръща особено внимание при предписването на Продуодопа в комбинация с чувствителни CYP1A2 субстрати (напр. флувоксамин, клозапин, кофеин, теофилин, дулоксетин и мелатонин). Не са провеждани клинични проучвания за лекарствени взаимодействия (DDI), които да оценят клиничната значимост на тази находка.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на Продуодопа при бременни жени. Проучвания на леводопа и карбидопа при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Продуодопа не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, освен в случаите, когато ползата за майката превишава риска за плода.

Кърмене

Леводопа и вероятно метаболитите на леводопа се екскретират в кърмата. Има доказателства, че лактацията се потиска по време на терапия с леводопа.

Не е известно дали карбидопа или метаболитите ѝ се екскретират в кърмата при човека. Проучвания при животни са показали екскреция на карбидопа в майчиното мляко.

Има недостатъчна информация за ефектите на Продуодопа или неговите метаболити при новородени/кърмачета. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Продуодопа.

Фертилитет

Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при репродуктивни проучвания при плъхове, получаващи леводопа/карбидопа.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Продуодопа може да има значително въздействие върху способността за шофиране и работата с машини. Леводопа и карбидопа може да предизвикат замайване и ортостатична хипотония. Ето защо е необходимо внимание при шофиране или работа с машини. Пациентите, които се лекуват с Продуодопа и се наблюдава сомнолентност и/или епизоди на внезапно заспиване, трябва да се посъветват да се въздържат от шофиране или извършване на дейности, при които нарушеното внимание може да изложи тях или други хора на риск от сериозна травма или смърт (например при работа с машини), докато такива повтарящи се епизоди и сомнолентността не преминат (вж. също точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$), съобщавани във всички проучвания фази при пациенти с експозиция на Продуодопа, са събития на мястото на инфузията (срещем на мястото на инфузията, целулит на мястото на инфузията, възел на мястото на инфузията, болка на мястото на инфузията, оток на мястото на инфузията, реакция на мястото на инфузията и инфекция на мястото на инфузията), халюцинации, падане и тревожност.



Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 5 са представени нежеланите реакции, съобщени във всички проучвания фаза 3 при пациенти с експозиция на Продуодоп (379 пациенти с обща експозиция 414,3 пациентогодини, 230 участници с експозиция за ≥ 6 месеца, 204 участници с експозиция за ≥ 12 месеца) или данни от Дуодоп гел за прилагане в червата, въз основа на възникващи по време на лечението честоти, независимо от приписаната причинно-следствена връзка, изброени съгласно MedDRA по системно-органен клас. Честотите на нежеланите реакции са базирани на следната конвенция: много често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечесто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 5. Списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много често	Целулит на мястото на инфузията Инфекция на мястото на инфузията Инфекция на пикочните пътища ^б
	Често ^а	Абсцес на мястото на инфузията
Нарушения на кръвта и лимфната система	Често	Анемия ^б
	Нечесто	Левкопения ^б Тромбоцитопения ^б
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Анафилактична реакция ^{б,д}
Нарушения на метаболизма и храненето	Често	Понижен апетит
Психични нарушения	Много често	Тревожност Депресия Халюцинации ^в
	Често	Необичайни сънища ^б Ажитация ^б Състояние на обърканост Делюзия Нарушения на импулсивния контрол Безсъние Параноя Психотично разстройство Сънна атака ^б Нарушения на съня ^б Суицидна идеация
	Нечесто	Извършено самоубийство ^б Деменция ^б Дезориентация ^б Синдром на нарушената допаминава регулация Еуфорично настроение ^б Страх ^б Повишено либидо ^б Кошмари ^б Суицидни опити ^б
	Редки	Абнормно мислене ^б



Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Чести	Когнитивно нарушение Замайване Постурална замаяност Дискинезия Дистония Главоболие Хипоестезия Феномен „on и off“ Парестезия Полиневропатия ^г Сомнолентност Синкоп Тремор ^б
	Нечести	Атаксия ^б Конвулсии ^б Нарушения на походката ^б
Нарушения на очите	Нечести	Закритоъгълна глаукома ^б Блефароспазм ^б Диплопия ^б Исхемична невропатия на очния нерв ^б Замъглено зрение ^б
Сърдечни нарушения	Чести	Неравномерна сърдечна дейност ^б
	Нечести	Сърцебиене
Съдови нарушения	Чести	Хипертония Хипотония Ортостатична хипотония
	Нечести	Флебит ^б
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея Орофарингеална болка ^б
	Нечести	Дисфония ^б
	Редки	Абнормно дишане ^б
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Раздуване на корема ^б Коремна болка Запек Диария Сухота в устата Дисгеузия ^б Диспепсия ^б Дисфагия ^б Метеоризъм ^б Гадене Повръщане
	Нечести	Хиперсекреция на слюнка ^б
	Редки	Бруксизъм ^б Обезцветяване на слюнката ^б Глосодиния ^б Хълцане ^б
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Контактен дерматит ^б Хиперхидроза ^б Пруритус Обрив



Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
	Нечести	Алоpecia ^б Еритем ^б Уртикария ^б
	Редки	Обезцветяване на потта ^б Малигнен меланом ^б
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми Болка във врата ^б
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Инконтиненция на урина Задържане на урина
	Нечести	Хроматурия ^б
	Редки	Приапизъм ^б
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Еритем на мястото на инфузията Реакция на мястото на инфузията Възел на мястото на инфузията Оток на мястото на инфузията Болка на мястото на инфузията
	Чести ^а	Астения Умора Образуване на синина на мястото на инфузията Ексфолиация на мястото на инфузията Екстравазация на мястото на инфузията Хематом на мястото на инфузията Кървене на мястото на инфузията Индурация на мястото на инфузията Възпаление на мястото на инфузията Дразнене на мястото на инфузията Образуване на маса на мястото на инфузията Папули на мястото на инфузията Пруритус на мястото на инфузията Обрив на мястото на инфузията Подуване на мястото на инфузията Отпадналост Периферен оток Болка ^б
	Нечести	Гръдна болка ^б
Изследвания	Чести	Повишено ниво на аминокиселини (повишено ниво на метилмалонова киселина) ^б Повишено ниво на хомоцистеина в кръвта ^б Понижени нива на витамин В6 Дефицит на витамин В12 ^б Понижено тегло Повишено тегло ^б



Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Много често	Падане

^a Честите нежелани реакции, отнасящи се до събития на мястото на инфузията, са включени, ако са $\geq 2\%$.

^b Тези нежелани реакции са идентифицирани при Дуодопа гел за прилагане в червата като събития, свързани с лекарството. Тези събития обаче не се считат за нежелани реакции при Продуодоп.

^v Халюцинациите включват халюцинация, визуални халюцинации, звукови халюцинации, обонятелни халюцинации, тактилни халюцинации и смесени халюцинации.

^r Полиневропатия включва периферна невропатия, полиневропатия, намалено възприемане на стимулите, периферна сензорна невропатия, сензорни нарушения и загуба на чувствителност.

^d На базата на постмаркетингови данни.

Описание на избрани нежелани реакции

Събития на мястото на инфузията

Най-честите нежелани реакции, свързани с Продуодоп по време на проучванията фаза 3, са реакции на мястото на инфузията 77,6% (N=294) и инфекции на мястото на инфузията 41,4% (N=157). При клиничните проучвания с Продуодоп са наблюдавани събития на мястото на инфузията, включително реакции и инфекции на мястото на инфузията, които често се наблюдават при подкожни инфузии. Повечето събития на мястото на инфузията са несериозни, леки или умерени по тежест и отзвучават спонтанно или с лечение, като антибиотици и/или инцизия и дрениране. Трима участници с инфекции на мястото на инфузията са имали усложнение сепсис, довело до хоспитализиране. Наблюдавайте за кожни промени на мястото на инфузията, които може да са показателни за потенциална инфекция, като зачервяване, свързано със затопляне, подуване, болка и промяна на цвета при натиск. При употреба на лекарствения продукт трябва да се използват асептични техники и следва да се обмисли смяна на мястото на инфузията по-често от всеки 3-ти ден, като се използва нова инфузионна система, ако забележите такива кожни промени. Препоръчва се новите места на инфузията да са най-малко на 2,5 cm от местата, използвани в рамките на последните 12 дни.

Лабораторни показатели: При лечение с леводоп/карбидоп са съобщавани следните отклонения в лабораторните показатели и поради това трябва да се имат предвид при лечение на пациенти с Продуодоп: повишени нива на уреен азот, алкална фосфатаза, S-AST, S-ALT, LDH, билирубин, кръвна захар, креатинин, пикочна киселина и положителен тест на Coomb и понижени стойности на хемоглобин и хематокрит. Съобщава се за левкоцити, бактерии и кръв в урината. Леводоп/карбидоп и съответно Продуодоп може да причинят фалшиво положителен резултат при използване на тест-лентичка за отчитане на кетони в урината; тази реакция не се променя при нагриване на уринната проба. Използването на глюкозооксидазни методи може да даде фалшиво отрицателни резултати за глюкозурия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

При предозиране с Продуодоба инфузията трябва незабавно да се спре. Лечението на остро предозиране с Продуодоба е същото като това при остро предозиране с леводоба. Пиридоксин обаче няма ефект върху обръщането на действието на Продуодоба. Необходимо е електрокардиографско мониториране и внимателно наблюдение на пациента за развитие на сърдечни аритмии. При необходимост трябва да се приложи подходяща антиаритмична терапия. Пациентите също трябва да се проследяват за хипотония. Трябва да се отчете и възможността пациентът да е приел и други лекарствени продукти едновременно с Продуодоба.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипаркинсонови лекарства, фослеводоба и инхибитор на декарбоксилазата, АТС код: N04BA07

Механизъм на действие

Продуодоба (фослеводоба/фоскарбидоба) 240 mg/12 mg на ml инфузионен разтвор е предлекарствена комбинация на леводоба монофосфат и карбидоба монофосфат (съотношение 20:1) в разтвор за 24 часа/ден непрекъсната подкожна инфузия при пациенти с напреднала болест на Паркинсон, при които не е постигнат адекватен контрол с текущата лекарствена терапия. Фослеводоба и фоскарбидоба се преобразуват *in vivo* до леводоба и карбидоба. Леводоба облекчава симптомите на болестта на Паркинсон след декарбоксилиране до допамин в мозъка. Карбидоба, който не преминава кръвно-мозъчната бариера, инхибира екстрацеребралното декарбоксилиране на леводоба до допамин, което означава, че по-голямо количество леводоба е налично за транспортиране до мозъка и за трансформиране в допамин.

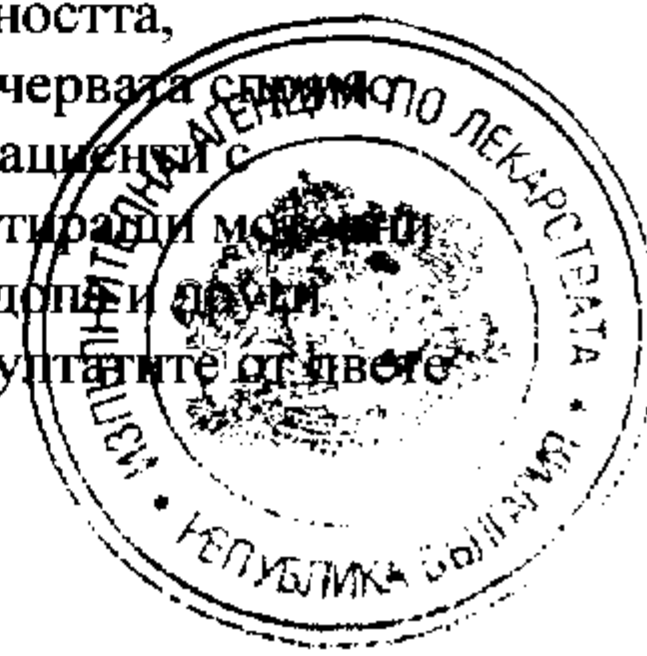
Фармакодинамични ефекти

Доказано е, че Продуодоба за подкожно приложение и Дуодоба за прилагане в червата са със сравними C_{max} , AUC и степен на флукутация на леводоба, което потвърждава сравним профил на ефикасност. Чрез постигане на същите концентрации на леводоба като Дуодоба, Продуодоба понижава моторните флукутации и увеличава „On“ времето при пациентите с напреднала болест на Паркинсон, при които се наблюдава отговор към леводоба. Моторните флукутации и хиперкинезиите или дискинезиите се намаляват благодарение на факта, че плазмените концентрации на леводоба се поддържат на стабилно ниво в рамките на отделния терапевтичен прозорец. Терапевтичните ефекти върху моторните симптоми („On“ състояние) се постигат през първия ден на лечението.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучвания с лекарствена форма Дуодоба гел за прилагане в червата

Ефикасността на Дуодоба гел за прилагане в червата се потвърждава в две 12-седмични, рандомизирани, двойно-слепи, двойно плацебо, активно контролирани, с паралелни групи, многоцентрови проучвания фаза 3 с идентичен дизайн за оценка на ефикасността, безопасността и поносимостта на системата на Дуодоба гел за прилагане в червата спрямо леводоба/карбидоба 100/25 mg таблетки. Проучванията са проведени при пациенти с напреднала болест на Паркинсон, които се повлияват от леводоба, с персистиращи моторни флукутации, въпреки оптимизираната перорална терапия с леводоба/карбидоба и други налични антипаркинсонови лекарства. Включени са общо 71 пациенти. Резултатите от двата проучвания са комбинирани и е извършен един общ анализ.



Първичната крайна точка за ефикасност, промяна в нормализираното „Off“ време (от изходно ниво до крайната точка), базирана на данни от Дневника при болестта на Паркинсон (Parkinson's Disease Diary, PD Diary) и при използване на последното наблюдение, показва статистически значима средна разлика в най-малките квадрати (LS) в полза на групата на лечение с Дуодопа (Таблица 6).

Резултатите от първичните крайни точки са подкрепени с анализ чрез смесен модел на многократни измервания (Mixed Model Repeated Measures, MMRM), който изследва промяната от изходно ниво до всяко посещение в проучването след изходното ниво. Този анализ на „Off“ времето показва статистически значимо по-голямо подобрене в групата с Дуодопа в сравнение с групата за активна контрола на седмица 4 и е доказано, че това подобрене е статистически значимо на седмици 8, 10 и 12.

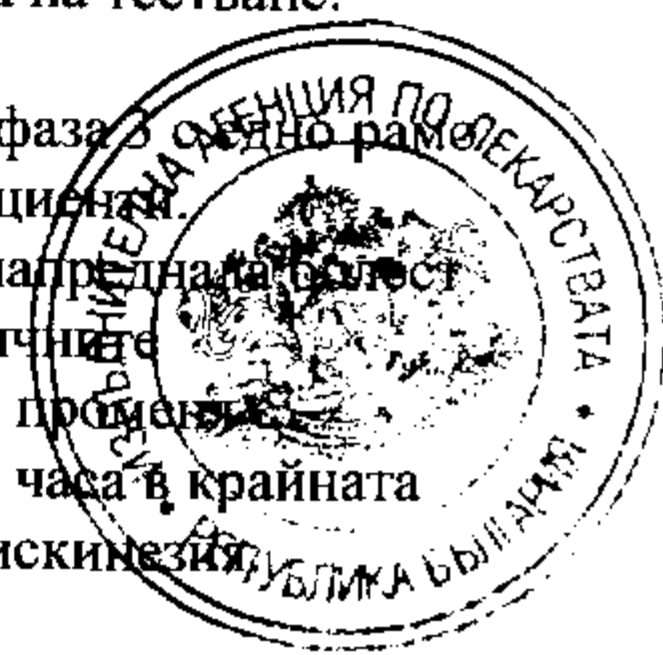
Тази промяна в „Off“ времето е свързана със статистически значима средна разлика на LS от изходно ниво на средното дневно нормализирано „On“ време без проблемни дискинезии между групата на лечение с Дуодопа гел за прилагане в червата и групата за активна контрола, според данните от Дневника при болестта на Паркинсон. Изходните стойности са събирани три дни преди рандомизиране и 28 дни след стандартизиране на пероралната терапия.

Таблица 6. Промяна от изходно ниво до крайната точка на „Off“ времето и на „On“ времето без проблемна дискинезия

Група на лечение	N	Изходно средно (SD) (часове)	Крайна точка средно (SD) (часове)	Средни LS (SE) на промяната (часове)	Средни LS (SE) на разликата (часове)	P-стойност
Първично измерване: „Off“ време						
Активна контрола ^a	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
Дуодопа гел за прилагане в червата	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
Ключово вторично измерване: „On“ време без проблемни дискинезии						
Активна контрола	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Дуодопа гел за прилагане в червата	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059
SD = стандартно отклонение; SE = стандартна грешка						
^a . Активна контрола, перорално приложение на леводопа/карбидопа 100/25 mg таблетки (Sinemet таблетки в капсулна обвивка)						

Анализите на други вторични крайни точки за ефикасност по реда на йерархичната процедура на тестване, показват статистически значими резултати за Дуодопа гел за прилагане в червата в сравнение с пероралната комбинация леводопа/карбидопа според Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) Summary Index (индекс, свързан с качеството на живот при Паркинсон), скората от Clinical Global Impression (CGI-I) и скората от Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part II (Activities of Daily Living). Обобщеният индекс PDQ-39 показва намаление от изходното ниво от 10,9 точки на седмица 12 за групата на Дуодопа гел за прилагане в червата. Другите вторични крайни точки, скорът от UPDRS Part III, EuroQol 5-dimensions Questionnaire (EQ-5D) Summary Index и общият скор от Zarit Burden Interview (ZBI) не достигат статистическата значимост въз основа на йерархичната процедура на тестване.

В продължение на 12 месеца е проведено открито, многоцентрово проучване фаза 3 с двойно слепено рандомизиране за оценка на дългосрочната безопасност и поносимост на Дуодопа при 354 пациенти. Проучваната популация са пациенти, повлияващи се от лечение с леводопа, с напреднала болест на Паркинсон и моторни флукутации въпреки оптимизираното лечение с наличните антипаркинсонови лекарства. Средното дневно нормализирано „Off“ време се променя от 4,44 часа от изходно ниво до крайната точка (6,77 часа на изходно ниво и 2,32 часа в крайната точка) със съответно повишение на „On“ времето от 4,8 часа без проблемна дискинезия.



В продължение на 12 седмици е проведено открито, рандомизирано, многоцентрово проучване фаза 3 за оценка на ефекта на Дуодоба гел за прилагане в червата върху дискинезия в сравнение с оптимизирано медицинско лечение (ОМЛ) при 61 пациенти. Проучваната популация са пациенти, повлияващи се от лечение с леводоба с напреднала болест на Паркинсон и моторни флуктуации, неадекватно контролирани с оптимизирано медицинско лечение, и с изходен общ скор от Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) ≥ 30 . Промяната от изходно ниво до седмица 12 на общия скор от UDysRS (първична крайна точка за ефикасност) демонстрира статистически значима средна промяна по метода на най-малките квадрати (-15,05; $P < 0,0001$) в полза на групата с лечение с Дуодоба в сравнение с групата с оптимизирано медицинско лечение. Анализът на вторичните крайни точки за ефикасност с използване на тестова процедура с фиксирана последователност, демонстрира статистически значими резултати в полза на Дуодоба в сравнение с оптимизирано медицинско лечение за „On“ времето без проблемна дискинезия според измереното чрез дневника при болестта на Паркинсон, за обобщения индекс на Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ-8), скор от Clinical Global Impression Change (CGI-C), скор от UPDRS Part II и за „Off“ времето според измереното чрез Дневника при болестта на Паркинсон. Скорът от UPDRS Part III не постига статистическа значимост.

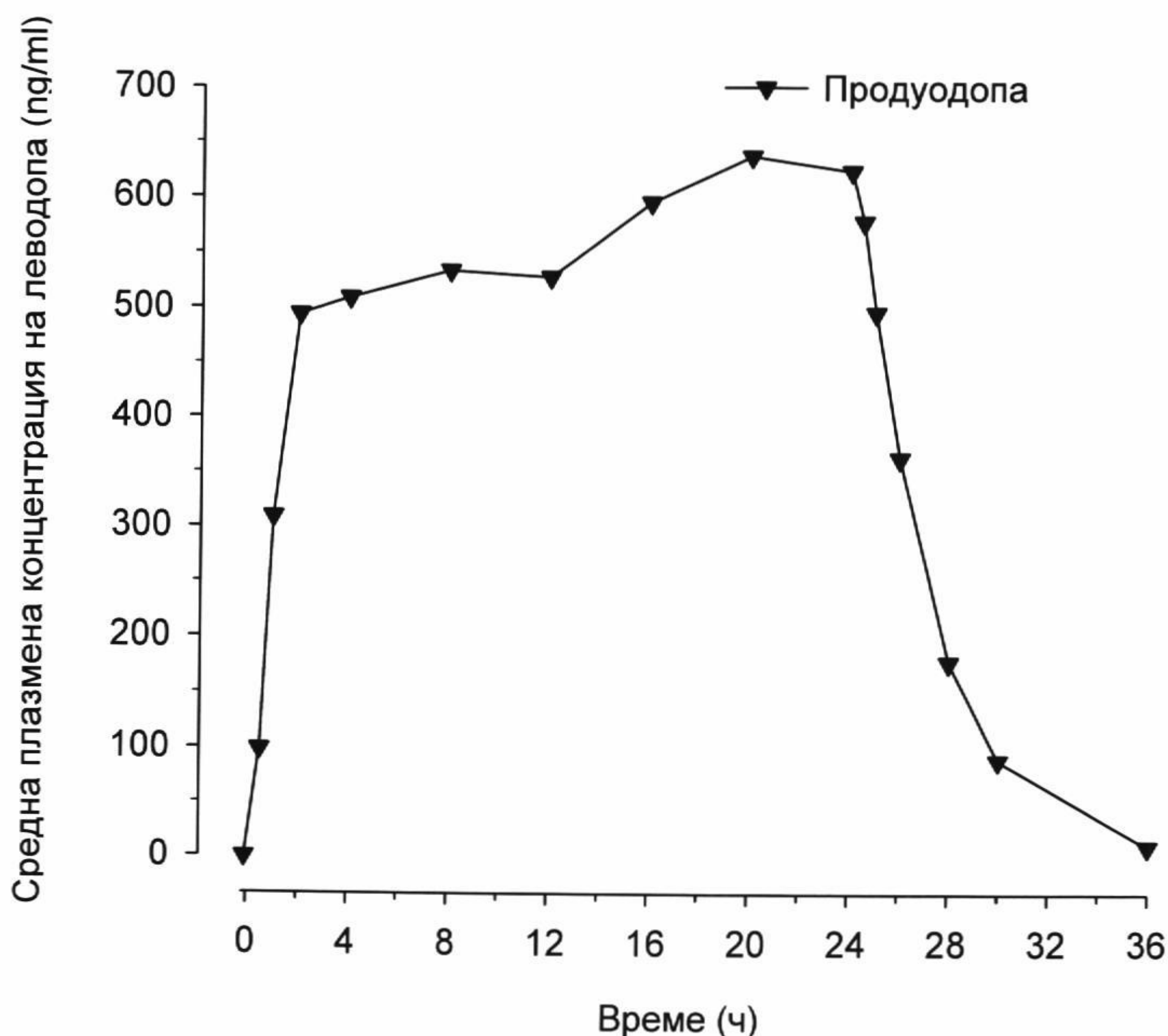
Проучвания с Продуодоба

Продуодоба е предлекарствена комбинация на леводоба монофосфат и карбидоба монофосфат (съотношение 20:1) в разтвор, предназначен за 24 часа/ден непрекъсната подкожна инфузия. Доказано е, че Продуодоба за подкожно приложение и Дуодоба за прилагане в червата са със сравними C_{max} и AUC параметри на леводоба, което подкрепя сравним профил на ефикасност. Проучването показва стабилна експозиция на леводоба със стойности на флуктуация от съответно 0,262 и 0,404 за Продуодоба и Дуодоба.

След прилагане на Продуодоба при здрави доброволци равновесното състояние на леводоба се достига бързо, обикновено в рамките на 2 часа, и се поддържа през периода на инфузията. На Фигура 1 по-долу е представена експозицията на леводоба след 24-часово прилагане на Продуодоба.



Фигура 1. Средна експозиция на леводопа след 24-часова инфузия на Продуодоп



Резултатите от допълнително проучване на ФК сравнимост показва, че експозицията на леводопа е сравнима между Продуодоп и Дуодоп, когато и двата лекарствени продукта се прилагат за период от 24-часа.

В продължение на 12 седмици е проведено двойно-сляпо, с двойно плацебо, рандомизирано, многоцентрово проучване фаза 3 с активна контрола за оценка на ефекта на Продуодоп при пациенти с напреднала болест на Паркинсон. Общо 145 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 и 141 пациенти получават или 24 часа/ден непрекъснато подкожно приложение на Продуодоп плюс перорални капсули плацебо (N=74) или 24 часа/ден непрекъснато подкожно приложение на разтвор на плацебо плюс перорална карбидопа-леводопа с незабавно освобождаване под формата на капсули (N=67).

Проучваната популацията са пациенти с болест на Паркинсон, повлияваща се от лечение с леводопа, чиито моторни флуктуации не са адекватно контролирани с текущото лечение и при които е наблюдавано най-малко 2,5 часа „Off“ време/ден, оценено чрез Дневниците при болестта на Паркинсон.

Продуодоп демонстрира статистически значими подобрения от изходното ниво до Седмица 12 на „On“ времето без проблемна дискинезия и „Off“ времето в сравнение с групата на перорална карбидопа-леводопа с незабавно освобождаване (Таблица 7). Други вторични крайни точки, като показателите за извършване на ежедневни дейности, сутрешна акинезия, сън и качество на живот, не достигат статистическа значимост въз основа на йерархичната процедура на тестване.



Таблица 7. Промяна от изходното ниво до крайната точка при първичните и основните вторични измервания

Група за лечение	N	Средна стойност на изходно ниво (SD)	Средна стойност на промяната от изходно ниво до крайната точка (SD)	Средни LS на промяната	Средни LS на разликата	P стойност (95% доверителен интервал)
Първично измерване						
“On” време без проблемна дискинезия (часове) ^a						
Перорална карбидопа-леводопа с незабавно освобождаване ^b	67	9,49 (2,62)	0,85 (3,46)	0,97		
Продуодопа	73	9,20 (2,42)	3,36 (3,62)	2,72	1,75	0,0083 (0,46; 3,05)
Вторично измерване						
“Off” време (часове) ^a						
Перорална карбидопа-леводопа с незабавно освобождаване ^b	67	5,91 (1,88)	-0,93 (3,31)	-0,96		
Продуодопа	73	6,34 (2,27)	-3,41 (3,76)	-2,75	-1,79	0,0054 (-3,03; -0,54)
SD = стандартно отклонение						
^a Получено от Дневника при болестта на Паркинсон						
^b Перорални таблетки карбидопа-леводопа с незабавно освобождаване						

Общо 110 пациенти завършват проучването. По време на двойно-слепия период на лечение, 7,5 % (N=5) от пациентите в групата на перорална карбидопа-леводопа с незабавно освобождаване и 35,1% (N=26) в групата на Продуодопа преждевременно преустановяват лечението. Най-честата причина за преустановяване на лечението в групата на Продуодопа са нежелани събития 18,9% (N=14). Един от 74-те пациенти в групата на Продуодопа е изключен от анализа, тъй като няма валидни данни от изходно ниво за модела за ефикасност (N=73 в Таблица 7).

Направен е също и J2R анализ за чувствителност, за да се оценят резултатите от анализа при по-консервативно предположение. Резултатите от J2R анализа за чувствителност съответстват на резултатите от първичния анализ.

Проведено е открито проучване фаза 3 с едно рамо за оценка на безопасността и поносимостта на 24-часова дневна експозиция на непрекъсната подкожна инфузия на Продуодопа за период от 52 седмици при 244 пациенти. Проучваната популация са пациенти с болест на Паркинсон с отговор към леводопа, чиито моторни симптоми не са адекватно контролирани с текущото лечение и при които е наблюдавано най-малко 2,5 часа „Off“ време на ден, както е оценено чрез Дневниците при болестта на Паркинсон (PD). Общо 137 пациенти завършват проучването. Най-честите причини за преустановяване на лечението са нежелани събития (26%) и отегляне на съгласието (16%). Нежеланите събития, съобщени за $\geq 10\%$ от участниците, са събития на мястото на инфузията, халюцинации, падане, тревожност и замаяване. Най-честите нежелани събития, свързани с Продуодопа, са събития на мястото на инфузията, които не са сериозни,



леки или умерени по тежест и отшумяват. Обобщението на профила на безопасност на Продуодопата от това проучване е предоставено в точка 4.8 (вж. точка 4.8 Нежелани реакции).

Педиатрична популация

Безопасността на Продуодопата при пациенти под 18 години не е установена и употребата на продукта при лица под 18 години не се препоръчва.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Продуодопата се прилага директно в подкожното пространство и бързо се абсорбира и преобразува до леводопата и карбидопата. В проучване фаза 1 при здрави доброволци, леводопата и карбидопата се откриват в плазма в рамките на 30 минути при първата точка на фармакокинетично събиране. При повечето участници равновесното състояние се достига в рамките на 2 часа, когато дозата Продуодопата се доставя като натоварваща доза, последвано от непрекъсната инфузия.

За определяне на абсорбцията на Продуодопата на различни места за подкожно приложение, на здравите доброволци е приложен Продуодопата в корема, ръката и бедрото с използване 3-пътен кросоувър дизайн. Фармакокинетичният анализ от това проучване показва, че 3-те места са с почти идентична експозиция на леводопата и карбидопата, предполагащо, че абсорбцията на Продуодопата е сходна на различните места за подкожно приложение.

Продуодопата не преминава в червата, затова храната не променя абсорбцията или експозицията на леводопата/карбидопата.

Разпределение

Обемът на разпределение на леводопата е умерено нисък. Коефициентът на разпределение на леводопата между еритроцитите и плазмата е около 1. Леводопата се свързва в незначителна степен с плазмените протеини (< 10%). Леводопата се транспортира в мозъка чрез механизъм за пренасяне на големи неутрални аминокиселини.

Карбидопата се свързва в около 36% с плазмените протеини. Карбидопата не преминава кръвно-мозъчната бариера.

Фослеводопата и фоскарбидопата се свързват с плазмените протеини в ниска степен (24% – 26%).

Биотрансформация и елиминиране

Предлекарствата фослеводопата и фоскарбидопата бързо се преобразуват от алкални фосфатази до леводопата и карбидопата. Леводопата се метаболизира главно от ензимите ароматна аминокиселинна декарбоксилаза (AAAD) и COMT. Другите пътища на метаболизъм са трансаминиране и оксидиране. Декарбоксилирането на леводопата до допамин от AAAD е главният ензимен път, когато не се прилага едновременно с ензимен инхибитор. При О-метилирането на леводопата от COMT се образува 3-О-метилдопа. Когато се прилага с карбидопата, елиминационният полуживот на леводопата е приблизително 1,5 часа.

Карбидопата се метаболизира до два главни метаболита (α -метил-3-метокси-4-хидроксифенилпропионова киселина и α -метил-3,4-дихидроксифенилпропионова киселина). Тези 2 метаболита се елиминират предимно с урината в непроменен вид или като глюкуронидни конюгати. Непроменената карбидопата е около 30% от общата уринна екскреция. Елиминационният полуживот на карбидопата е около 2 часа.



Специални популации

Продуодоп е показан за употреба при пациенти с болест на Паркинсон, които вече са на стабилна перорална доза леводоп и дозата на Продуодоп се оптимизира след започване на терапията при пациента.

Старческа възраст

Влиянието на възрастта върху фармакокинетиката на леводоп след инфузия на Продуодоп не е специално оценено. Проучвания с леводоп предполагат умерено понижаване на клирънса на леводоп с увеличаване на възрастта.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на Продуодоп при участници с бъбречно и/или чернодробно увреждане не е установена.

Очакваното дневно натоварване с фосфор от най-високата предложена клинична доза фослеводоп/фоскарбидоп (6 000/300 mg/ден фослеводоп/фоскарбидоп) е приблизително 700 mg, което се счита значително по-ниско от горната граница на хранителния референтен прием на Националната академия на науките на Съединените щати (United States National Academy of Sciences) от 3 000 mg/ден. Въпреки това, липсват данни за фармакокинетиката или безопасността с Продуодоп при пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване, нуждаещи се от диализа. Поради това трябва да се обръща особено внимание при пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване на диализа, нуждаещи се от лечение с Продуодоп, поради намалената способност на бъбреците да елиминират фосфат.

Телесно тегло

Влиянието на телесното тегло върху фармакокинетиката на леводоп след инфузия на Продуодоп не е специално оценено. Предходни проучвания на леводоп показват, че теглото увеличава обема на разпределение и може да понижи експозицията на леводоп.

Пол или раса

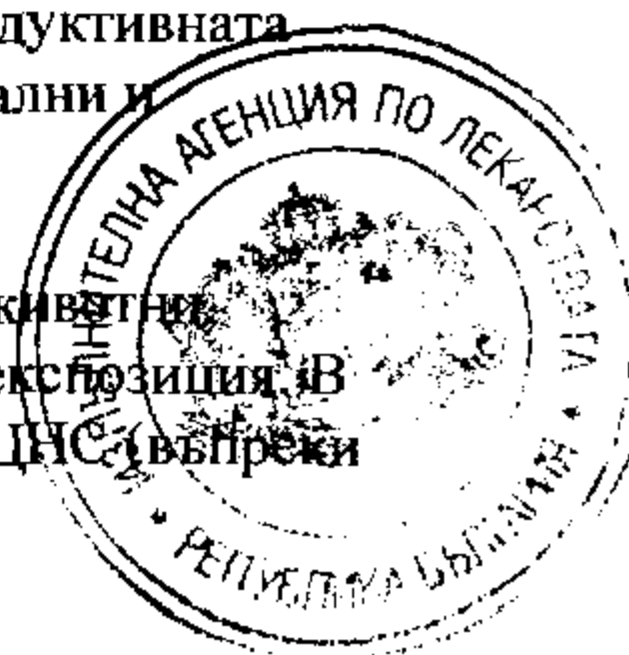
След прилагане на Продуодоп, експозициите на карбидоп и леводоп при участници от японски произход и от китайската етническа група хан са сравними с тези при участници от европейската раса.

Влиянието на пола върху фармакокинетиката след инфузия на Продуодоп не е специално оценено. Влиянието на пола върху фармакокинетиката на леводоп не е оценено и проучванията не предполагат клинично значима, свързана с пола разлика в експозицията на леводоп. След прием на Продуодоп, експозицията на леводоп е по-висока при жени след вземане предвид на теглото с приблизително 18% на базата на AUC.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал. При проучвания на репродуктивната токсичност, леводоп и комбинацията карбидоп/леводоп предизвикват висцерални и скелетни малформации при зайци.

Хидразин е продукт от разграждането на фоскарбидоп. При проучвания върху животни хидразин е показал забележима системна токсичност, особено при инхалаторна експозиция. В тези проучвания се съобщава, че хидразин е хепатотоксичен, има токсичност за ЦНС, въпреки



че не е описана след перорално приложение) и е генотоксичен, както и канцерогенен (вж. също точка 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид 10N (за корекция на pH)

Хлороводородна киселина, концентрирана (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне: 20 месеца.

След отваряне: да се употреби незабавно. Продуктът трябва да се използва в рамките на 24 часа след прехвърляне от флакона в спринцовката.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте флаконите във външната картонена опаковка, за да ги предпазите от счупване.

Може да се съхранява на стайна температура до максимум 30°C за еднократен период до 28 дни. След съхраняване на флакона на стайна температура не връщайте обратно продукта в хладилника. Запишете датата, на която Продуодоп е изваден за първи път от хладилника, на мястото, указано върху картонената опаковка.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

Преди инфузия лекарството трябва да е със стайна температура. Ако преди употреба флаконът е съхраняван в хладилник, той трябва да се извади от хладилника и да се остави на стайна температура за 30 минути, далеч от пряка слънчева светлина. Ако лекарството (във флакон или спринцовка) е съхранявано в хладилник, не го затопляйте по друг начин, освен на стайна температура. Например не трябва да се затопля в микровълнова печка или в гореща вода.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Общо количество от 10 ml в тип I прозрачен, безцветен стъклен флакон със сива гумена запушалка, алуминиева обкатка и тюркоазена пластмасова отчупваща се капачка, картонена опаковка със 7 флакона.

Стерилните компоненти за инфузия за еднократна употреба (спринцовка, инфузионна система и адаптер за флакон), отговарящи на изискванията за употреба, са предоставени отделно.

Помпата Vyafuser се предоставя отделно.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Флаконите са само за еднократна употреба. Цялото съдържание на флакона трябва да се прехвърли в спринцовка за прилагане. Не разреждайте разтвора и не напълвайте спринцовката с друг разтвор. Изхвърлете флакона след прехвърляне на лекарствения продукт в спринцовката.

Не използвайте повторно отворен флакон.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Изхвърлете флакона, ако не е използван в рамките на 28-дневния период при стайна температура.

Изхвърлете спринцовката и неизползвания продукт в спринцовката, след като лекарственият продукт е престоял в спринцовката 24 часа. Не използвайте продукта от същия флакон или същата спринцовка за повече от 24 часа.

Преглед на указанията за употребата е предоставен в листовката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Mainzer Straße 81
65189 Wiesbaden
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20220287

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 октомври 2022 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

