

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Produodopa 240 mg/ml + 12 mg/ml infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 240 mg foslevodopaa ja 12 mg foskarbidopaa.  
10 ml sisältää 2 400 mg foslevodopaa ja 120 mg foskarbidopaa.

Foslevodopa ja foskarbidopa ovat aihiolääkkeitä, ja 1 ml infuusioneste, liuosta vastaa noin 170 mg levodopaa ja noin 9 mg karbidopaa.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra Produodopaa sisältää noin 1,84 mmol (42,4 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Produodopa on kirkas tai hieman läpikuultava liuos lasisessa injektio­p­ul­lossa. Liuoksessa ei saa olla hiukkasia. Produodopan väri voi vaihdella värittömästä keltaiseen ja ruskeaan, ja siinä saattaa olla violetin tai punaisen sävyjä. Väri­vaihtelu on normaalia eikä vaikuta tuotteen laatuun. Liuoksen väri saattaa tummentua sen jälkeen, kun injektio­pul­lon tulppa on läpäisty tai liuoksen ollessa ruiskussa.

Liuoksen pH on noin 7,4. Osmolaliteetti on noin 2 200–2 500 mOsmol/kg, mutta voi olla enimmillään jopa 2 700 mOsmol/kg.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Edennyttä levodopaan reagoiva Parkinsonin tauti, johon liittyy vaikeita motorisia tilanvaihteluja ja hyperkinesiaa tai dyskinesiaa, eivätkä saatavilla olevat Parkinsonin taudin lääkkeiden yhdistelmät tuota tyydyttäviä tuloksia.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Produodopa annetaan jatkuvana infuusiona ihon alle 24 tuntia vuorokaudessa.

Suosittelua Produodopa-infuusion aloitusnopeus määritetään muuntamalla levodopan päiväaika­nen saanti levodopaekvivalenteiksi (LE), ja kasvattamalla sitä siten, että se vastaa 24 tunnin antoa (ks. kohta Hoidon aloittaminen). Annosta voidaan säätää ja tavoitteena on saavuttaa kliininen vaste, jolla maksimoidaan toiminnallinen on-aika ja minimoidaan off-vaiheiden kestoa ja määrää sekä on-vaiheita hankalan dyskinesian kanssa. Foslevodopan suurin suositeltu päiväannos on 6 000 mg (tai 25 ml Produodopaa, joka vastaa noin 4 260 mg levodopan vuorokausiannosta).

Produodopa korvaa levodopälääkkeet ja COMT (katekoli-O-metyylitransferaasi) -estäjät. Muihin luokkiin kuuluvia Parkinsonin taudin lääkkeitä voidaan tarvittaessa käyttää samanaikaisesti.

### Hoidon aloittaminen

Produodopa-hoitoa saamaan valittujen potilaiden on pystyttävä ymmärtämään, miten antojärjestelmä toimii, ja pystyttävä käyttämään sitä joko itsenäisesti tai hoitavan henkilön avustuksella.

Potilas on koulutettava Produodopan ja antojärjestelmän käyttöön (ks. kohta Antotapa) ennen Produodopa-hoidon aloittamista ja tarvittaessa myös hoidon aloittamisen jälkeen.

Produodopa-hoidon aloittaminen jakautuu kolmeen vaiheeseen.

- Vaihe 1: Laske LE potilaan valveilla ollessa käyttämien levodopaa sisältävien lääkevalmisteiden perusteella.
- Vaihe 2: Määritä Produodopan infuusionopeus tunnissa.
- Vaihe 3: Määritä latausannos.

Vaihe 1: Laske LE potilaan valveilla ollessa käyttämien levodopaa sisältävien lääkevalmisteiden perusteella.

Kaikkien valveilla ollessa (tavallisesti 16 h/vrk) käytettyjen, levodopaa sisältävien lääkevalmisteiden levodopa muunnetaan levodopaekvivalenteiksi (LE) käyttämällä oikeaa muuntokerrointa (ks. taulukko 1), ja laskemalla ne sitten yhteen. Laskuissa otetaan huomioon vain levodopa ja COMT-estäjät. Laskuissa ei huomioida tarvittaessa käytettävää nopeavaikutteista levodopaa eikä muita Parkinsonin taudin lääkkeitä tai hoitoja eikä muulloin kuin valveilla ollessa otettavia lääkkeitä (esimerkiksi öisin otettava annos). Jos COMT-estäjä otetaan 24 tunnin aikana, LE-summa muunnetaan taulukon 1 korjauskertoimella COMT-estäjän annoksesta riippumatta.

### **Taulukko 1. Levodopaekvivalenttien (LE) laskeminen**

<b>Levodopan lääke muoto</b>	<b>Muuntokerroin</b>
Välittömästi lääkettä vapauttavat muodot, mukaan lukien enteraalisesti annettava suspensio	<b>1</b>
Hitaasti tai hallitusti lääkettä vapauttavat muodot, depottabletit <sup>a</sup>	<b>0,75</b>
Mikäli käytössä on COMT-estäjä, edellisten perusteella laskettu LE-summa kerrotaan kertoimella <b>1,33<sup>a</sup></b>	
<sup>a</sup> LD/CD/COMT-estäjä-yhdistelmävalmisteiden levodopan katsotaan olevan välittömästi vapautuvaa, ja se lisätään muista levodopalähteistä saatujen levodopaekvivalenttien summaan, ennen kuin summa kerrotaan COMT-estäjien korjauskertoimella (toisin sanoen yksittäistä levodopaekvivalenttia ei kerrota COMT-korjauskertoimella). CD = karbidopa, LD = levodopa, COMT = katekoli-O-metyylitransferaasi, LE = levodopaekvivalentit.	

Vaihe 2: Määritä Produodopan infuusionopeus tunnissa.

Katso Produodopa-infusion suositeltu aloitusnopeus taulukosta 2 vaiheessa 1 laskettujen levodopaekvivalenttien (LE) perusteella.

Taulukossa 2 esitetty Produodopan infuusionopeus tunnissa perustuu potilaan LE-saantiin tyypillisenä 16 tunnin valveillaoloaikana (LE<sub>16</sub>).

Jos vaiheessa 1 määritetty LE perustuu valveillaoloaikaan, joka on lyhyempi tai pidempi kuin 16 tuntia, LE on määritettävä vastaamaan 16 tunnin ajanjaksoa. LE määritetään vastaamaan 16 tunnin ajanjaksoa jakamalla vaiheessa 1 laskettu LE potilaalle tyypillisellä valveillaolotuntien määrällä ja

kertomalla saatu tulos 16:lla. Tämän jälkeen Produodopa-infuusion suositeltu aloitusnopeus voidaan katsoa taulukosta 2. Vaihtoehtoisesti infuusion aloitusnopeus tunnissa voidaan laskea taulukon 2 alapuolella annetulla kaavalla, jossa X on potilaan valveillaolotuntien määrä vuorokaudessa.

Tässä vaiheessa määritetty infuusionopeus tunnissa asetetaan infuusion vakionopeudeksi pumpun asetuksia määritettäessä (katso lisätietoja pumpun käyttöohjeista).

**Taulukko 2. Produodopa-infuusion suositeltu aloitusnopeus tunnissa**

<b>LE<sub>16</sub> (Kaikkien 16 tunnin valveillaoloaikana suun kautta otettavien LD-lääkevalmisteiden perusteella laskettu LE)</b>	<b>Produodopa-infuusion suositeltu aloitusnopeus tunnissa (ml/h)<sup>a</sup> ympärivuorokautisesti (24 h) annettuna</b>
< 400	0,15
400–499	0,15–0,17
500–599	0,17–0,20
600–699	0,20–0,24
700–799	0,24–0,27
800–899	0,27–0,30
900–999	0,30–0,34
1 000–1 099	0,34–0,37
1 100–1 199	0,37–0,40
1 200–1 299	0,40–0,44
1 300–1 399	0,44–0,47
1 400–1 499	0,47–0,51
1 500–1 599	0,51–0,54
1 600–1 699	0,54–0,57
1 700–1 799	0,57–0,61
1 800–1 899	0,61–0,64
1 900–1 999	0,64–0,68
2 000–2 099	0,68–0,71
2 100–2 199	0,71–0,74
2 200–2 299	0,74–0,78
2 300–2 399	0,78–0,81
2 400–2 499	0,81–0,84
2 500–2 599	0,84–0,88
2 600–2 699	0,88–0,91
2 700–2 799	0,91–0,94
2 800–2 899	0,94–0,98
2 900–2 999	0,98–1,01
3 000–3 099	1,01–1,04
> 3 100	1,04

<sup>a</sup> Infuusionopeus tunnissa lasketaan seuraavan kaavan mukaisesti, missä X on LE:n laskemisessa käytetty potilaan valveillaolotuntien määrä (esimerkiksi edellä olevassa taulukossa X = 16).

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

Produodopa-infuusion suositellun aloitusnopeuden laskukaava perustuu seuraaviin oletuksiin:

- Vuorokauden kokonais-LE 24 tunnin annostelulla on 50 % suurempi verrattuna 16 tunnin annosteluun.
- Ihon alle annetun foslevodopan biologinen hyötyosuus on 8 % suurempi kuin enteraalisesti imeytyvän levodopan biologinen hyötyosuus.
- Foslevodopan ja levodopan molekyylipainojen suhde on 1,41:1.
- Yksi millilitra Produodopaa sisältää 240 mg foslevodopaa ja 12 mg foskarbidopaa.
- Useimpia Parkinsonin tautia sairastavia potilaita hoidetaan suun kautta annettavilla Parkinson-lääkkeillä potilaan valveillaoloaikana (hoitajakso on tyypillisesti 16 h/vrk). Infuusionopeus tunnissa määritetään laskemalla 16 tunnin aikana tarvittava foslevodopan määrä ja jakamalla se 240 milligrammalla, jolloin saadaan 16 tunnin aikana tarvittava millilitramäärä, joka jaetaan vielä 16:lla.

LE = levodopaekvivalentit, LD = levodopa.

### Vaihe 3: Määritä latausannos.

Jos Produodopa-hoito aloitetaan off-vaiheessa (tai jos pumppu on ollut pois käytöstä yli 3 tuntia), potilaan oireet saadaan nopeasti hallintaan antamalla latausannos välittömästi ennen jatkuvan infuusion aloittamista. Latausannos voidaan antaa joko käyttäen pumppua tai antamalla potilaalle peroraalisia välittömästi lääkeainetta vapauttavia karbidopa-levodopa-tabletteja.

Taulukossa 3 on pumppuun ohjelmitava (katso lisätietoja pumpun käyttöohjeista) suositeltu Produodopa-latausannos (ml) ja sitä vastaava välittömästi lääkeainetta vapauttava levodopa-annos (mg) riippumatta samanaikaisesti annetusta dopadekarboksyylaasin perifeeraalisesta inhibiittorista (esimerkiksi karbidopa ja benseratsidi).

### **Taulukko 3. Suositellun Produodopa-latausannoksen määrittäminen**

<b>Pumppuun ohjelmitava suositeltu latausannos (ml)</b>	<b>Arvioitu vastaava levodopa-annos (mg)</b>
0,6	100
0,9–1,2	150–200
1,5–1,8	250–300
2,0	350

0,1 ml Produodopaa sisältää 24 mg foslevodopaa (vastaa noin 17 mg levodopaa). Pumpulla annettava latausannos voi olla 0,1–3,0 ml, ja annos voidaan säätää 0,1 millilitran välein.

### Optimointi ja ylläpito

Terveydenhuollon ammattilainen säätää infuusion aloitusnopeuden (ml/h) sellaiseksi, että saavutetaan mahdollisimman hyvä kliininen vaste. Infuusionopeus (ml/h) pidetään tasaisena koko 24 tunnin mittaisen vuorokausi-infuusion ajan. Tarvittaessa terveydenhuollon ammattilainen voi ohjelmoida ja ottaa käyttöön kaksi vaihtoehtoista infuusionopeutta (hidas/nopea). Infuusionopeuden säätöväli on 0,01 ml/h (vastaa noin 1,7 mg levodopaa tunnissa) eikä nopeus saa ylittää 1,04 ml/h (eli levodopan vuorokausiannos noin 4 260 mg (foslevodopan vuorokausiannos noin 6 000 mg)). Pumpun annosasetusten käyttörajoitukset estävät potilasta muuttamasta valmiiksi ohjelmituja virtausnopeuksia ja lisäännostoiminnon asetuksia.

Terveysthuollon ammattilaisen harkinnan mukaan Produodopaa voidaan käyttää monoterapiana tai tarvittaessa samanaikaisesti muiden Parkinson-lääkkeiden kanssa. Produodopa-infuusion aikana voidaan harkita, että muiden samanaikaisten Parkinson-lääkkeiden käyttöä vähennetään ja Produodopa-annosta säädetään vastaavasti. Produodopan käyttöä samanaikaisesti muiden levodopaa sisältävien tai synaptisen dopamiinin määrää merkittävästi säätelevien lääkevalmisteiden (esimerkiksi COMT-estäjät) kanssa ei ole tutkittu.

#### Vaihtoehtoiset virtausnopeudet

Pumppuun voi ohjelmoida potilaan käytettäväksi kaksi vaihtoehtoista infuusionopeutta (hidas/nopea). Terveysthuollon ammattilainen ohjelmoi ja ottaa käyttöön vaihtoehtoiset infuusionopeudet, ja potilas voi valita näistä kahdesta nopeudesta paremmin aktiivisuustasoaan vastaavan nopeuden, esimerkiksi pienentää annosta yöksi tai lisätä annosta pitkään kestävänsä intensiivisemmän rasituksen ajaksi (katso lisätietoja pumpun käyttöohjeista).

#### Lisäannostoiminto

Jos terveysthuollon ammattilainen on ottanut lisäannostoiminnon käyttöön, potilas voi annostella itse lisäannoksen jatkuvan infuusion aikana esiintyvän akuutin off-vaiheen oireiden lievittämiseksi. Lisäannoksen määräksi voi valita yhden viidestä vaihtoehdosta (ks. taulukko 4). Lisäannostoimintoa voi käyttää korkeintaan kerran tunnissa. Jos potilas tarvitsee 24 tunnin hoitajakson aikana viisi tai useampia lisäannoksia, on harkittava vakioinfuusionopeuden muuttamista. Terveysthuollon ammattilainen voi ottaa tämän toiminnon käyttöön ja määrittää myös lisäannosten minimivälin. Potilas ei voi säätää näitä asetuksia (katso lisätietoja lisäannostoiminnon ohjelmoimisesta pumpun käyttöohjeista).

#### **Taulukko 4. Produodopan lisäannos**

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

#### Antotapa

Produodopa annetaan ihon alle, mieluiten vatsan alueelle, vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta. Käytä tuotteen valmistelussa ja antamisessa aseptista tekniikkaa. Infuusiosetti (jatkuvan infuusion kanyyli) saa olla samassa paikassa enintään 3 vuorokautta. Vaihda infuusioikanyylin kohta ja infuusiosetti vähintään kolmen vuorokauden välein. Uuden infuusioikohdan pitäisi olla vähintään 2,5 cm:n etäisyydellä edellisen 12 vuorokauden aikana käytetyistä kohdista. Produodopa-infusiota ei saa antaa kohtaan, joka on arka, mustelmilla, punoittava tai tuntuu kosketettaessa kovalta. Produodopan annostelussa saa käyttää ainoastaan Vyafuser-pumppua (katso lisätietoja pumpun käyttöohjeista) käyttäen hyväksytyjä steriilejä, kertakäyttöisiä infuusiotarvikkeita (ruisku, infuusiosetti ja injektiopullon adapteri). Potilas on koulutettava Produodopan ja antojärjestelmän (pumppu, injektioestepullo, injektiopullon adapteri, ruisku, infuusiosetti, kantotarvike, ladattava akku ja akkulaturi) käyttöön ennen Produodopa-hoidon aloittamista ja tarvittaessa myös hoidon aloittamisen jälkeen.

Farmakokineettisessä vaihtovuoroisessa tutkimuksessa saatiin vatsaan verrattuna lähes vastaava levodopa- ja karbidopa-altistus, kun Produodopaa annettiin käsivarteen tai reiteen (ks. kohta 5.2 Imeytyminen). Pitkän aikavälin turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu käsivarteen tai reiteen annettuna.

Lääkevalmisteen säilytys- ja käsittelyohjeet ovat kohdassa 6.4 Säilytys. Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä. Kun injektiopullon sisältö on siirretty ruiskuun, ruiskun sisältö on annettava 24 tunnin

aikana. Käytetyt injektiopullot ja ruiskut hävitetään paikallisten säädösten mukaisesti. Ruiskut on hävitettävä terveydenhuollon ammattilaisen ohjeen mukaisesti siinäkin tapauksessa, että ruiskussa olisi vielä valmistetta jäljellä (ks. kohta 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi).

### Hoidon keskeyttäminen

Produodopa-hoidon äkillistä keskeyttämistä tai annoksen nopeaa pienentämistä ilman vaihtoehtoisen dopaminergisen hoidon antamista pitäisi mahdollisuuksien mukaan välttää (ks. kohta 4.4).

Produodopan hetkellinen keskeyttäminen, esimerkiksi siksi aikaa, kun potilas käy suihkussa, ei edellytä toimenpiteitä. Jos hoito keskeytetään yli 1 tunnin ajaksi, infuusiosetti (infuusioletku ja kanyyli) on vaihdettava ja asetettava uuteen infuusiokohtaan. Jos infuusio on keskeytetty yli 3 tunnin ajaksi, potilas voi lievittää oireita nopeasti annostelemalla latausannoksen itse, mikäli terveydenhuollon ammattilainen on ottanut kyseisen toiminnon käyttöön.

Jos Produodopa-hoito keskeytetään pitkäksi aikaa (yli 24 tunniksi) tai lopetetaan, terveydenhuollon ammattilainen määrittää soveltuvan vaihtoehtoisen dopaminergisen hoidon (esimerkiksi suun kautta otettava levodopa/karbidopa). Produodopa-hoitoa voidaan jatkaa milloin tahansa noudattamalla hoidon aloittamisesta annettuja ohjeita (ks. kohta 4.2 Hoidon aloittaminen).

### Erityisryhmät

Produodopan farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu erityisryhmillä. Produodopa on tarkoitettu Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden hoitoon, joita hoidetaan suun kautta otettavalla vakiintuneella levodopa-annoksella. Eroja levodopa-altistuksessa peroraalisen ja ihon alle annon välillä ei pidetä kliinisesti merkittävinä, koska Produodopan määrä optimoidaan potilaalle hoidon alkaessa. Tästä syystä kovarianttivaikutuksilla ei odoteta olevan vaikutusta kliiniseen tehoon tai turvallisuuteen. Lisätietoja levodopan ja karbidopan farmakokinetikasta erityisryhmissä on kohdassa 5.2.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Produodopaa ei saa käyttää potilailla, joilla on:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- ahdaskulmaglaukooma
- vaikea sydämen vajaatoiminta
- akuutti aivohalvaus
- vaikeita sydämen rytmihäiriöitä
- epäselektiivisten MAO:n estäjien ja selektiivisten MAO-A:n estäjien samanaikainen käyttö Produodopan kanssa on vasta-aiheista. Näiden MAO:n estäjien käyttö tulee lopettaa vähintään kaksi viikkoa ennen Produodopa-hoidon aloitusta. Produodopaa voidaan annostella samanaikaisesti selektiivisten MAO-B:n estäjien kanssa (esim. selegiliinihydrokloridi) valmistajan suosittelemalla annoksella (ks. kohta 4.5)
- tilat, joissa adrenergisten lääkkeiden käyttö on vasta-aiheista, esim. feokromosytooma, hypertyreosi, Cushingin oireyhtymä.

Koska levodopa voi aktivoida melanooman, Produodopaa ei pidä antaa potilaille, joilla on epäilyttäviä diagnosoimattomia iholeesioita tai tautihistoriassa melanooma.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Produodopaa koskevat varoitukset ja varotoimet

Useat alla olevista varoituksista ja varotoimista koskevat yleisesti levodopaa ja siten myös Produodopaa.

- Produodopaa ei suositella lääkeaineiden aiheuttamien ekstrapyramidaalioireiden hoitoon.
- Produodopa-hoitoa tulisi antaa varoen potilaille, joilla on vaikea sydän- ja verisuonitauti tai keuhkosairaus, keuhkoastma, munuais- tai maksasairaus tai endokrinologinen sairaus tai aiempi ulkustauti tai kouristuksia.
- Potilaiden, joilla on ollut sydäninfarkti ja on edelleen sydämen eteissolmukkeeseen liittyviä tai kammioperäisiä rytmihäiriöitä, sydämen toimintaa pitäisi seurata erityisen huolellisesti hoidon alussa annosmäärityksen ajan.
- Kaikkia Produodopa-hoitoa saavia potilaita tulisi seurata huolellisesti mielialamuutosten, masennuksen ja siihen liittyvän itsemurhavaaran ja muiden vakavien mielialahäiriöiden varalta. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on tai on ollut psykoosi. Hallusinaatioiden esiintyminen voi olla yleisempää potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia ja/tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä, Produodopa mukaan lukien. Hoidon uudelleenarviointi on suositeltavaa, jos tällaisia oireita esiintyy.
- Psykoosilääkkeitä, jotka salpaavat dopamiinireseptoreita (erityisesti D2-reseptoriantagonistit), tulisi antaa hyvin varovaisesti samanaikaisesti Produodopan kanssa ja potilasta tulee seurata huolellisesti antiparkinsonismivaikutuksen heikkenemisen ja Parkinsonin taudin oireiden pahenemisen varalta (ks. kohta 4.5).
- Produodopaa voidaan antaa varoen potilaille, joilla on krooninen avokulmaglaukooma, jos silmänpaine on hyvässä hallinnassa ja potilaan silmänpaineen muutoksia seurataan huolellisesti hoidon aikana.
- Produodopa voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota. Tämän vuoksi Produodopaa on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät muita lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa ortostaattista hypotensiota (ks. kohta 4.5).
- Levodopan käyttöön on liittynyt uneliaisuutta ja äkillisiä nukahtamisia potilailla, joilla on Parkinsonin tauti. Varovaisuus on siksi tarpeen ajattaessa autoa tai käytettäessä koneita (ks. kohta 4.7).
- Parkinsonin taudin lääkityksen äkillisen lopettamisen yhteydessä on havaittu neuroleptioireyhtymää muistuttava oireisto, johon liittyy lihasjäykkyys, kohonnut kehon lämpötila, mielialanvaihtelut (esim. agitaatio, sekavuustila, syvä tajuttomuus) ja seerumin kreatiiniiniasipitoisuuden suureneminen. Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on harvoin havaittu rabdomyolyyasia neuroleptioireyhtymän seurauksena tai vaikeaa dyskinesiaa. Tästä syystä erityisesti psykoosilääkkeitä käyttäviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jos levodopa/karbidopayhdistelmän annosta pienennetään äkillisesti tai hoito lopetetaan. Neuroleptioireyhtymää ja rabdomyolyyasia ei ole raportoitu esiintyneen Produodopan käytön yhteydessä.
- Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollihäiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän läheistensä / hoitajien on hyvä tietää, että impulssikontrollihäiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, lisääntynyt libido ja hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhlaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia ja/tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä, Produodopa mukaan lukien. Hoidon uudelleenarviointi on suositeltavaa, jos tällaisia oireita esiintyy.
- Epidemiologisten tutkimusten mukaan Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on muuta väestöä korkeampi melanoomariski. On epäselvää, onko riski kohonnut itse Parkinsonin taudin vai muiden tekijöiden, kuten Parkinsonin tautiin käytettävien lääkkeiden seurauksena. Näin ollen potilaita ja heidän läheisiään / hoitajia suositellaan tarkkailemaan ihon muutoksia säännöllisesti, kun Produodopaa käytetään mihin tahansa käyttöaiheeseen. Ideaalitalanteessa ihotutkimukset olisi hyvä suorittaa määrääjain asianmukaisesti koulutetun henkilön (esim. ihotautilääkäri) toimesta.

- Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on joillakin levodopa-karbidopahoitoa saaneilla potilailla todettu riippuvuushäiriö, joka johtaa valmisteen liialliseen käyttöön. Ennen hoidon aloittamista potilaita ja heistä huolehtivia henkilöitä on varoitettava mahdollisesta DDS:n kehittymisen riskistä.
- Produodopan annosta voidaan joutua pienentämään, jotta vältetään levodopan aiheuttamalta dyskinesialta.
- Produodopan pitkäaikaisessa käytössä suositellaan maksan, hematopoiesin, verenkiertoelimistön ja munuaisten toiminnan tutkimista säännöllisin väliajoin.
- Produodopa sisältää foskarbidopan hajoamistuotetta, hydratsiinia, joka saattaa olla genotoksinen ja todennäköisesti karsinogeeninen. Produodopan mediaani päivittäinen annos on noin 2 541 mg/vrk foslevodopaa ja 127 mg/vrk foskarbidopaa. Suositeltava päivittäinen enimmäisannos on 6 000 mg foslevodopaa ja 300 mg foskarbidopaa. Tällöin mediaani hydratsiinialtistus on 0,2 mg/vrk ja enintään 0,5 mg/vrk. Tämän hydratsiinialtistuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.
- Jos potilaalla on vaikeuksia antojärjestelmän käytössä, komplikaatioita voi esiintyä. Tällaisissa tapauksissa hoitajan (esim. sairaanhoitajan, lähihoitajan tai läheisen) on avustettava potilasta.
- Bradykinesian yllättävä tai asteittainen paheneminen voi viitata laitteen tukkeutumiseen mistä tahansa syystä, joka on selvitettävä.
- Polyneuropatiaa on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet levodopaa/karbidopaa sisältäviä valmisteita. Ennen hoidon aloittamista sekä määrääjoin sen jälkeen on arvioitava, onko potilaalla ollut polyneuropatia, merkkejä siitä tai tunnettuja riskitekijöitä.
- Produodopaa saavilla potilailla on todettu infuusiokohdan tapahtumia (ks. kohta 4.8). Riskin pienentämiseksi suositellaan noudattamaan lääkkeen käytössä aseptista tekniikkaa ja vaihtelevaan infuusiokohtaa usein. Potilailla, joilla raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa infuusiokohdan reaktioita, todettiin myös infuusiokohdan tulehduksia. Tästä syystä suositellaan seuraamaan infuusiokohtaa huolellisesti vakavien reaktioiden ja tulehdusten varalta.

#### Produodopa sisältää natriumia

Yksi millilitra Produodopaa sisältää 42,4 mg (noin 1,84 mmol) natriumia, joka vastaa 2,1 % WHO:n suosittelemasta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta. Tämän lääkkeen suurin vuorokausiannos sisältää 54 % WHO:n suosittelemasta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta.

Produodopa sisältää runsaasti natriumia. Tämä on huomioitava erityisesti, jos potilas noudattaa vähäsuolaista ruokavaliota.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Produodopalla ei ole tehty interaktiotutkimuksia. Alla luetellut yhteisvaikutukset tunnetaan levodopa/karbidopayhdistelmien käytöstä yleisesti.

Produodopan ja seuraavien lääkkeiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta:

#### Verenpainelääkkeet

Oireista posturaalista hypotensiota on esiintynyt, kun levodopan ja dekarboksylaasi-inhibiittorin yhdistelmä on lisätty verenpainelääkkeitä saavien potilaiden hoito-ohjelmaan. Verenpainelääkkeen annostusta voidaan joutua muuttamaan.

#### Masennuslääkkeet

Joissakin harvinaisissa tapauksissa trisyklisten masennuslääkkeiden (esimerkiksi amoksapiini ja trimipramiini) ja karbidopa/levodopavalmisteiden samanaikaiseen käyttöön on liittynyt haittavaikutuksia, mukaan lukien hypertensiota ja dyskinesiaa.



## COMT-estäjät (esimerkiksi tolkaponi, entakaponi ja opikaponi)

COMT (katekoli-O-metyylitransferaasi) -estäjän ja Produodopan samanaikainen käyttö voi suurentaa levodopan biologista hyötyosuutta. Produodopa-annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

## Muut lääkevalmisteet

Dopamiinireseptoriantagonistit (jotkut psykoosilääkkeet, esim. fentiatsiinit, butyrofenonit ja risperidoni sekä antiemeetit esim. metoklopramidi), bentsodiatsepiinit, isoniatsidi, fenytoiini ja papaveriini voivat heikentää levodopan tehoa. Potilaita, jotka ottavat näitä lääkkeitä samanaikaisesti Produodopan kanssa, pitäisi seurata huolellisesti terapeuttisen vasteen heikkenemisen varalta.

MAO:n estäjät ovat vasta-aiheisia Produodopan kanssa selektiivisiä MAO-B:n estäjiä (esim. selegiliinihydrokloridi) lukuun ottamatta. Produodopa-annosta tulee mahdollisesti pienentää, jos selektiivinen MAO-B:n estäjä lisätään potilaan hoitoon.

Selegiliinin ja levodopa/karbidopavalmisteen samanaikaiseen käyttöön voi liittyä vakavaa ortostaattista hypotensiota.

Amantadiinilla on synergistinen vaikutus levodopan kanssa ja se voi lisätä levodopan aiheuttamia haittavaikutuksia. Produodopa-annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Sympatomimeetit (esimerkiksi adrenergiset lääkkeet, joita ovat mm. salbutamoli, fenyyliefriini, isoprenaliini ja dobutamiini mutta eivät rajoitu vain näihin) voivat lisätä levodopan kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia.

Foskarbidopa on tunnistettu mahdolliseksi CYP1A2:n indusoriksi *in vitro*. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti Produodopaa ja herkkiä CYP1A2:n substraatteja (esim. fluvoksamiini, klotsapiini, kofeiini, teofylliini, duloksetiini ja melatoniini). Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei ole arvioitu kliinisissä lääkeaineinteraktiotutkimuksissa (DDI-tutkimuksissa).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Produodopan käytöstä raskaana oleville naisille. Levodopalla ja karbidopalla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Produodopan käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä, paitsi jos hyödyt äidille ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit sikiölle.

### Imetys

Levodopa ja mahdollisesti levodopan metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon. On näyttöä, että maidon eritysvähennee levodopahoidon aikana.

Ei tiedetä, erittyvätkö karbidopa tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa karbidopan on todettu erittyvän rintamaitoon.

Ei ole olemassa riittävästi tietoa Produodopan tai sen metaboliittien vaikutuksista vastasyntyneisiin/imeväisiin. Rintaruokinta on lopetettava Produodopa-hoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa levodopalla/karbidopalla ei havaittu olevan hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Produodopalla voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Levodopa ja karbidopa voivat aiheuttaa huimausta ja ortostaattista hypotensiota. Varovaisuus on tästä syystä tarpeen autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä. Jos Produodopaa saavalla potilaalla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillisiä nukahtamiskohtauksia, tulee häntä neuvoa pidättäytymään autolla ajamisesta tai sellaisista toimista, joissa valppauden heikentyminen saattaa aiheuttaa vakavien vammojen tai kuoleman riskin potilaalle itselleen tai muille (esim. koneiden käyttö), kunnes tällaiset toistuvat kohtaukset ja uneliaisuus ovat hävinneet (ks. myös kohta 4.4).

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ( $\geq 10\%$ ) kaikissa vaiheen 3 tutkimuksissa Produodopalle altistuneilla potilailla olivat infuusiokohdan tapahtumat (infuusiokohdan punoitus, infuusiokohdan ihonalaisen sidekudoksen tulehdus, infuusiokohdan kyhmy, infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan turvotus, infuusiokohdan reaktio ja infuusiokohdan infektio), hallusinaatiot, kaatuminen ja ahdistuneisuus.

### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 5 on lueteltu syy-yhteydestä riippumatta MedDRA-elinjärjestelmäluokittain haittavaikutukset, joita on raportoitu kaikissa vaiheen 3 tutkimuksissa, joissa potilaat ovat altistuneet Produodopalle (379 potilasta, joiden kokonaisaltistus oli 414,3 henkilövuotta, 230 tutkittavaa, joiden altistus kesti  $\geq 6$  kuukautta, 204 tutkittavaa, joiden altistus kesti  $\geq 12$  kuukautta) tai tieto suoleen annettavasta Duodopa-geelistä perustuen esiintyvyyteen annetun hoidon aikana. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ).

### **Taulukko 5. Haittavaikutustaulukko**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Hyvin yleinen	Infuusiokohdan ihonalaisen sidekudoksen tulehdus Infuusiokohdan infektio Virtsatieinfektio <sup>b</sup>
	Yleinen <sup>a</sup>	Infuusiokohdan absessi
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia <sup>b</sup>
	Melko harvinainen	Leukopenia <sup>b</sup> Trombosytopenia <sup>b</sup>
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaktinen reaktio <sup>b,c</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun heikentyminen

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Psykykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Ahdistuneisuus Masennus Hallusinaatiot <sup>c</sup>
	Yleinen	Epänormaalit unet <sup>b</sup> Agitaatio <sup>b</sup> Sekavuustila Harhaluulot Impulssikontrollin häiriöt Unettomuus Paranoia Psykoottiset häiriöt Nukahtamiskohtaukset <sup>b</sup> Unihäiriö <sup>b</sup> Itsemurha-ajatukset
	Melko harvinainen	Toteutunut itsemurha <sup>b</sup> Dementia <sup>b</sup> Ajan ja paikan tajun hämärtyminen <sup>b</sup> Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä Euforinen mieliala <sup>b</sup> Pelko <sup>b</sup> Lisääntynyt libido <sup>b</sup> Painajaiset <sup>b</sup> Itsemurhayritys <sup>b</sup>
	Harvinainen	Poikkeava ajattelu <sup>b</sup>
Hermosto	Yleinen	Kognition häiriöt Huimaus Asentohuimaus Dyskinesia Dystonia Päänsärky Tuntoaistin heikentyneisyys On-off-episodit Parestesia Polyneuropatia <sup>d</sup> Uneliaisuus Synkopee Vapina <sup>b</sup>
	Melko harvinainen	Ataksia <sup>b</sup> Kouristukset <sup>b</sup> Kävelyhäiriö <sup>b</sup>
Silmät	Melko harvinainen	Ahdaskulmaglaukooma <sup>b</sup> Luomikouristus <sup>b</sup> Kaksoiskuvat <sup>b</sup> Iskeeminen optikusneuropatia <sup>b</sup> Näön hämärtyminen <sup>b</sup>
Sydän	Yleinen	Epäsäännöllinen sydämen rytmi <sup>b</sup>
	Melko harvinainen	Palpitaatio
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio Hypotensio Ortostaattinen hypotensio
	Melko harvinainen	Laskimotulehdus <sup>b</sup>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus Suunielun kipu <sup>b</sup>

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
	Melko harvinainen	Dysfonia <sup>b</sup>
	Harvinainen	Poikkeava hengitys <sup>b</sup>
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsan pingottuminen <sup>b</sup> Vatsakipu Ummetus Ripuli Suun kuivuminen Makuhäiriö <sup>b</sup> Dyspepsia <sup>b</sup> Nieleleshäiriö <sup>b</sup> Ilmavaivat <sup>b</sup> Pahoinvointi Oksentelu
	Melko harvinainen	Lisääntynyt syljeneritys <sup>b</sup>
	Harvinainen	Narskutus <sup>b</sup> Syljen värjäytyminen <sup>b</sup> Kielikipu <sup>b</sup> Hikka <sup>b</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Kontakti-ihottuma <sup>b</sup> Liikahikoilu <sup>b</sup> Kutina Ihottuma
	Melko harvinainen	Hiustenlähtö <sup>b</sup> Punoitus <sup>b</sup> Nokkosihottuma <sup>b</sup>
	Harvinainen	Hien värjäytyminen <sup>b</sup> Melanooma <sup>b</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihasspasmit Niskakipu <sup>b</sup>
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsainkontinenssi Virtsaumpi
	Melko harvinainen	Kromaturia <sup>b</sup>
	Harvinainen	Priapismi <sup>b</sup>
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Infuusiokohdan eryteema Infuusiokohdan reaktio Infuusiokohdan kyhmy Infuusiokohdan turvotus Infuusiokohdan kipu

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
	Yleinen <sup>a</sup>	Voimattomuus Uupumus Infuusiokohdan mustelma Infuusiokohdan kesiminen Infuusiokohdan ekstravasaatio Infuusiokohdan hematooma Infuusiokohdan verenvuoto Infuusiokohdan kovettuma Infuusiokohdan inflammaatio Infuusiokohdan ärtyminen Infuusiokohdan muhkura Infuusiokohdan näppylä Infuusiokohdan kutina Infuusiokohdan ihottuma Infuusiokohdan turvotus Pahoinvointi Perifeerinen turvotus Kipu <sup>b</sup>
	Melko harvinainen	Rintakipu <sup>b</sup>
Tutkimukset	Yleinen	Aminohappopitoisuuden nousu (metyylimalonihapon pitoisuuden nousu) <sup>b</sup> Veren homokysteiinin pitoisuuden nousu <sup>b</sup> B6-vitamiinin puutos B12-vitamiinin puutos <sup>b</sup> Painon lasku Painon nousu <sup>b</sup>
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Hyvin yleinen	Kaatuminen
<sup>a</sup> Infuusiokohdan tapahtumiin kuuluvat yleiset haittavaikutukset lueteltu, jos $\geq 2\%$ . <sup>b</sup> Nämä haittavaikutukset tunnistettiin suoleen annettavalla Duodopa-geelillä lääkkeeseen liittyneiksi tapahtumiksi. Kyseisiä tapahtumia ei kuitenkaan pidetty Produodopan haittavaikutuksina. <sup>c</sup> Hallusinaatioihin kuuluvat hallusinaatiot, näköhallusinaatiot, kuulohallusinaatiot, hajuhallusinaatiot, kosketusaistiin liittyvät hallusinaatiot ja sekatyypiset hallusinaatiot. <sup>d</sup> Polyneuropatioihin kuuluvat perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, heikentynyt värinäaisti, perifeerinen sensorinen neuropatia, tuntohäiriö ja tunnottomuus. <sup>e</sup> Perustuu markkinoille tulon jälkeisiin tietoihin.		

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Infuusiokohdan tapahtumat

Vaiheen 3 tutkimuksissa yleisimmät Produodopaan liittyvät haittatapahtumat olivat infuusiokohdan reaktiot (77,6 %, N = 294) ja infuusiokohdan infektiot (41,4 %, N = 157). Ihon alle annettavan infuusion yhteydessä yleisesti havaittuja infuusiokohdan tapahtumia, kuten infuusiokohdan reaktioita ja infektiota, todettiin myös Produodopan kliinisissä tutkimuksissa. Suurin osa infuusiokohdan tapahtumista olivat ei-vakavia, olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja ne paranivat spontaanisti tai esimerkiksi antibioottihoitolla ja/tai puhkaisemalla ja tyhjentämällä eritteet. Kolmella potilaalla infuusiokohdan infektio johti sairaalahoitoa vaatineeseen sepsikseen. Infuusiokohdan mahdollisia ihomuutoksia on seurattava mahdollisten infektioiden varalta, esimerkiksi ihon punoitus yhdistettynä kuumotukseen, turvotukseen, kipuun ja värin muuttumiseen ihoa painettaessa. Lääkkeen käytössä on noudatettava aseptista tekniikkaa, ja mikäli ihomuutoksia havaitaan, infuusiokohtaa on vaihdettava useammin kuin kolmen vuorokauden välein käyttäen aina uutta infuusiopöytä. Uuden infuusiokohdan on oltava vähintään 2,5 cm:n etäisyydellä edellisen 12 vuorokauden aikana käytetyistä kohdista.

*Laboratorioarvot:* Seuraavia poikkeavia laboratorioarvoja on raportoitu levodopa/karbidopahoidon yhteydessä, joten ne on huomioitava hoidettaessa potilaita Produodopalla: kohonnut ureatyyppi, alkalinen fosfaasi, S-ASAT, S-ALAT, LDH, bilirubiini, verensokeri, kreatiniini, virtsahappo ja positiivinen Coombsin koe, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku. Leukosyyttejä, bakteereja ja verta on raportoitu esiintyneen virtsassa. Levodopa/karbidopa ja täten Produodopa voi aiheuttaa virheellisesti positiivisen tuloksen liuskamenetelmällä tehdyssä ketonuriamäärityksessä: virtsanäytteen keittäminen ei muuta tulosta. Glukoosioksidaasimenetelmien käyttö voi antaa virheellisen negatiivisen tuloksen glukosuriamäärityksessä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA.

## 4.9 Yliannostus

Produodopan yliannostustilanteessa infuusio keskeytetään välittömästi. Produodopan akuutin yliannostuksen hoito on samanlainen kuin levodopan akuutin yliannostuksen hoito; pyridoksiini ei kuitenkaan ole tehokas mitätöimään Produodopan vaikutuksia. EKG-seuranta on aloitettava ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten rytmihäiriöiden kehittymisen varalta. Tarpeen vaatiessa on annettava sopivaa rytmihäiriöhoitoa. Potilasta on tarkkailtava myös hypotension varalta. On myös otettava huomioon mahdollisuus, että potilas on ottanut Produodopan lisäksi muita lääkkeitä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, foslevodopa ja dekarboksylaasin estäjä, ATC-koodi: N04BA07

#### Vaikutusmekanismi

Produodopa (foslevodopa/foskarbidopa) 240 mg/12 mg millilitrassa infuusionestettä on levodopamonofosfaattia ja karbidopamonofosfaattia (suhde 20:1) sisältävä aiholiökeyhdistelmä, joka on tarkoitettu annettavaksi ihon alle jatkuvana infuusiona 24 tuntia/vrk edenneessä Parkinsonin taudissa, kun potilaan oireet eivät ole lievittyneet riittävästi nykyisellä lääkähoidolla. Foslevodopa ja foskarbidopa muuttuvat levodopaksi ja karbidopaksi *in vivo*. Levodopa lievittää Parkinsonin taudin oireita siten, että se muuttuu dekarboksylaation kautta dopamiiniksi aivoissa. Karbidopa, joka ei läpäise veri-aivoestettä, estää levodopan dekarboksylaatiota dopamiiniksi aivojen ulkopuolella, jolloin enemmän levodopaa jää kuljetettavaksi aivoihin ja muutettavaksi dopamiiniksi.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Levodopan  $C_{max}$ , AUC ja näiden vaihtelun määrä olivat samankaltaisia käytettäessä ihon alle annettavaa Produodopaa ja suoleen annettavaa Duodopaa, mikä tukee valmisteen tehon samankaltaisuutta. Koska Produodopalla saavutetaan samat levodopapitoisuudet kuin Duodopalla, myös Produodopa vähentää motorisia tilanvaihteluita ja pidentää on-aikaa edennyttä Parkinsonin

tautia sairastavilla potilailla, jotka reagoivat levodopahoitoon. Motoriset tilanvaihtelut ja hyperkinesia tai dyskinesia vähenevät, koska levodopan plasmapitoisuudet säilyvät vakaina yksilöllisen terapeuttilinjan rajoissa. Motorisiin tilanvaihteluihin (on-vaihe) kohdistuva hoitovaikutus saavutetaan usein jo ensimmäisenä hoitopäivänä.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimukset suoleen annettavalla Duodopa-geelillä

Suoleen annettavan Duodopa-geelin teho vahvistettiin kahdessa tutkimusasetelmallaan identtisessä 12 viikon pituisessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kahdella lumeella ja rinnakkaisryhmissä toteutetussa aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joissa suoleen annettavan Duodopa-geelin tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä verrattiin 100/25 mg levodopa/karbidopatabletteihin. Tutkimuksiin osallistui edennyttä Parkinsonin tautia sairastavia potilaita, jotka reagoivat levodopahoitoon ja joilla oli sitkeitä motorisia tilanvaihteluita optimoidusta peroraalisesta levodopa/karbidopalaäkityksestä ja muusta saatavilla olevasta optimoidusta Parkinson-lääkityksestä huolimatta. Mukaan otettiin yhteensä 71 potilasta. Tutkimusten tulokset yhdistettiin ja niistä tehtiin yhteinen analyysi.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli Parkinson's Disease Diary -päiväkirjan (PD-päiväkirjan) tietoihin perustuva vakioidun off-ajan muutos lähtötilanteesta päätetapahtumaan. Analyysissä käytettiin tuoreinta havaintoa (Last Observation Carried Forward, LOCF). Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero oli Duodopa-ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi parempi (taulukko 6).

Ensisijaista päätetapahtumaa koskevia tuloksia tuki myös toistomittausten sekamallin (MMRM) analyysi, jossa arvioitiin muutosta lähtötilanteen ja kunkin lähtötilanteen jälkeisen tutkimuskäynnin välillä. Tässä off-ajan analyysissä todettiin, että Duodopa-ryhmän potilaiden tilanne parani viikon 4 kohdalla tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin aktiivista vertailuvalmistetta saaneiden tilanne ja että tulosten paranema oli tilastollisesti merkitsevä viikoilla 8, 10 ja 12.

Off-ajan muutoksen lisäksi todettiin, että ilman hankalia dyskinesioita vietetyn päivittäisen vakioidun on-ajan keskiarvon kohdalla pienimmän neliösumman keskiarvoissa oli tilastollisesti merkitsevä ero, kun ryhmää, joka sai Duodopa-geeliä suoleen annettuna, verrattiin aktiivista vertailuvalmistetta saaneeseen ryhmään PD-päiväkirjan tietojen pohjalta. Lähtötilanteen arvot kirjattiin kolme päivää ennen satunnaistamista ja 28 päivää peroraalisen hoidon standardoinnin jälkeen.

### **Taulukko 6. Off-ajan ja ilman hankalia dyskinesioita vietetyn on-ajan muutos lähtötilanteesta päätetapahtumaan**

Hoitoryhmä	N	Lähtötilanteen keskiarvo (SD) (h)	Päätetapahtuman keskiarvo (SD) (h)	Muutoksen (h) pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	Eron (h) pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	p-arvo
<b>Ensisijainen muuttuja: off-aika</b>						
Aktiivinen vertailuvalmiste <sup>a</sup>	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
Duodopa-geeli suoleen	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
<b>Tärkein toissijainen muuttuja: on-aika ilman hankalia dyskinesioita</b>						
Aktiivinen vertailuvalmiste	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Duodopa-geeli suoleen	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059
SD = keskihajonta; SE = keskivirhe						
<sup>a</sup> Aktiivinen vertailuvalmiste, suun kautta otettavat 100/25 mg levodopa/karbidopatabletit (Sinemet-tabletit kapselissa)						

Kun muut toissijaiset tehon päätetapahtumat analysoitiin hierarkkisessa testausjärjestyksessä, todettiin, että Duodopa-geeli suoleen tuotti tilastollisesti merkitsevästi paremmat tulokset kuin peroraalinen levodopa/karbidopahoito, kun mittareina käytettiin Parkinson's Disease Questionnaire -lomakkeen (PDQ-39) Summary Index -yhteispisteitä (*mittaa Parkinsonin tautiin liittyvää elämänlaatua*), lääkärin yleisarviopisteitä (Clinical Global Impression, CGI-I) ja Unified Parkinson's Disease Rating Scale -mittarin (UPDRS) osan II pisteitä (päivittäistoiminnot). PDQ-39 Summary Index -yhteispisteet pienenevät Duodopa-geeliä suoleen saaneiden ryhmässä 10,9 pistettä lähtötilanteesta viikolla 12. Muissa toissijaisissa päätetapahtumissa (UPDRS-mittarin osan III pisteet, EQ-5D (EuroQol 5-dimensions Questionnaire) Summary Index -lomakkeen yhteispisteet ja ZBI (Zarit Burden Interview) -kokonaispisteet) ei tapahtunut hierarkkisen testauksen mukaan tilastollisesti merkitsevää muutosta.

Duodopa-hoidon pitkäaikaisturvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin avoimessa, yhden hoitohaaran vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, joka kesti 12 kuukautta ja johon osallistui 354 potilasta. Tutkimuspopulaationa olivat edennyttä Parkinsonin tautia sairastavat, levodopaan reagoivat potilaat, joilla oli motorisia tilanvaihteluita, vaikka saatavilla oleva Parkinson-lääkitys oli optimoitu. Päivittäisen vakioitun off-ajan keskiarvo lyheni 4,44 tuntia lähtötilanteen ja päätetapahtuman välillä (lähtötilanteessa 6,77 h, päätetapahtuman kohdalla 2,32 h), ja on-aika ilman hankalia dyskinesioita lisääntyi vastaavasti 4,8 tuntia.

Suoleen annetun Duodopa-geelin vaikutusta dyskinesiaan verrattuna optimoituun lääkehoitoon arvioitiin avoimessa satunnaistetussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, joka kesti 12 viikkoa ja johon osallistui 61 potilasta. Tutkimuspopulaationa olivat edennyttä Parkinsonin tautia sairastavat, levodopaan reagoivat potilaat, joilla oli motorisia tilanvaihteluita, joita ei pystytty riittävän hyvin hallitsemaan optimoidulla lääkehoidolla, ja joiden yhteisen dyskinesian arviointiluokituksen (UDysRS, Unified Dyskinesia Rating Scale) kokonaispistemäärä oli lähtötilanteessa  $\geq 30$ . UDysRS-kokonaispistemäärän muutos (ensisijainen tehon päätetapahtuma) lähtötilanteesta viikkoon 12 mennessä osoitti tilastollisesti merkitsevän pienimmän neliösumman keskiarvojen eron ( $-15,05$ ;  $p$ -arvo  $< 0,0001$ ) Duodopa-hoitoa saaneen ryhmän hyväksi optimoitua lääkehoitoa saaneeseen ryhmään verrattuna. Kun toissijaiset tehon päätetapahtumat analysoitiin ennalta määritetyssä testausjärjestyksessä, todettiin, että Duodopa tuotti tilastollisesti merkitsevästi paremmat tulokset verrattuna optimoituun lääkehoitoon PD-päiväkirjan pohjalta arvioidussa on-ajassa ilman vaikeaa dyskinesiaa, Parkinson's Disease Questionnaire-8 -lomakkeen (PDQ-8) Summary Index -yhteispisteissä, lääkärin arviossa potilaan voinnin muutoksesta (Clinical Global Impression Change, CGI-C) ja UPDRS-mittarin osan II pisteissä, sekä PD-päiväkirjan pohjalta arvioidussa off-ajassa. UPDRS-mittarin osan III pisteissä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa.

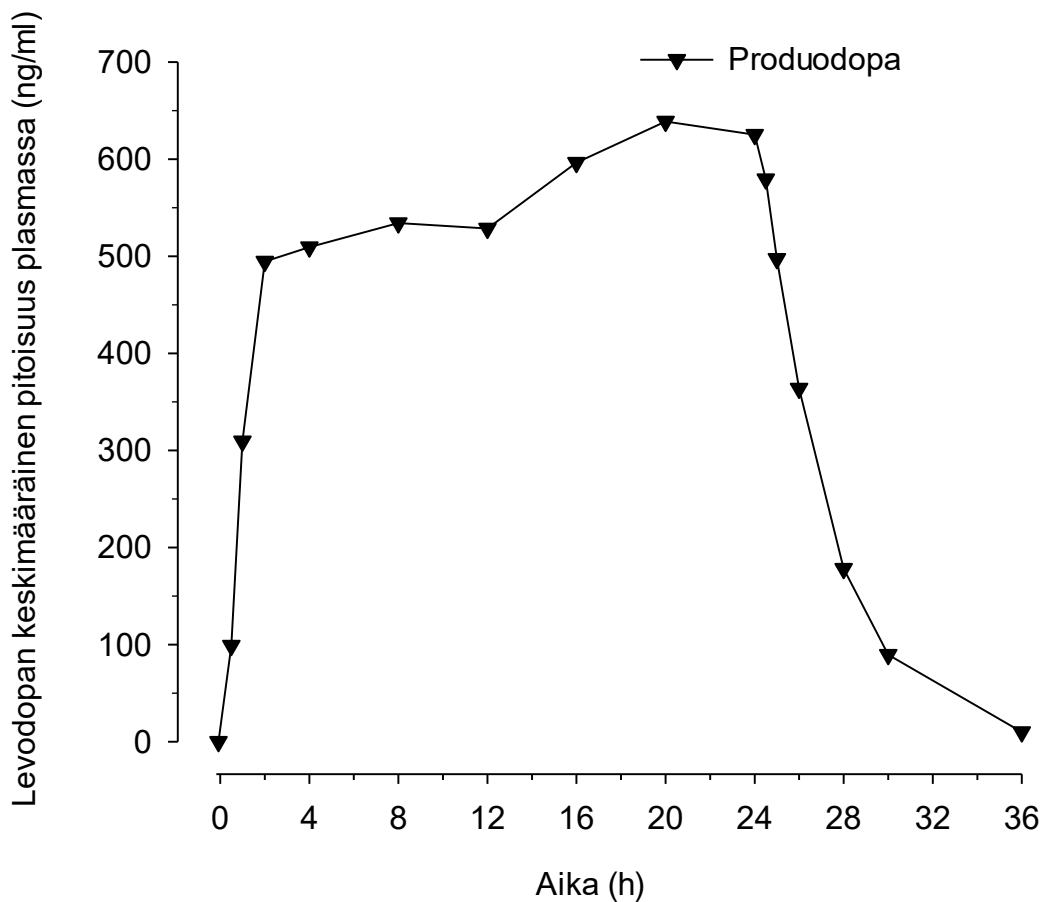
#### Produodopa-tutkimukset

Produodopa on levodopamonofosfaattia ja karbidopamonofosfaattia (20:1) sisältävä aihiolääkeyhdistelmä, joka on tarkoitettu annettavaksi ihon alle jatkuvana infuusiona 24 tuntia/vrk. Levodopan  $C_{max}$  ja AUC olivat samankaltaiset käytettäessä ihon alle annettavaa Produodopaa ja suoleen annettavaa Duodopaa, mikä tukee valmistaiden tehon samankaltaisuutta. Tutkimuksessa todettiin vakaa levodopa-altistus: Produodopalla vaihtelu oli 0,262 ja Duodopalla 0,404.

Kun Produodopaa annettiin terveille vapaaehtoisille, levodopan vakaa tila saavutettiin nopeasti, pääsääntöisesti 2 tunnissa, ja se säilyi koko infuusiojakson ajan. Kuvassa 1 on esitetty levodopa-altistus 24 tunnin Produodopa-infuusion jälkeen.

#### **Kuva 1. Levodopa-altistus (keskiarvo) 24 tunnin Produodopa-infuusion aikana**





PK-vertailututkimuksessa todettiin, että levodopa-altistus oli samankaltainen, kun potilaille annettiin Produodopaa tai Duodopaa 24 tunnin ajan.

Produodopan vaikutusta edennyttä Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla arvioitiin 12 viikon pituisessa vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, kahdella lumeella toteutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 145 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1, ja 141 potilasta sai joko Produodopaa jatkuvana infuusiona ihon alle 24 tuntia/vrk sekä lumelääke-kapselit suun kautta (N = 74) tai lumelääkeluosta jatkuvana infuusiona ihon alle 24 tuntia/vrk sekä karbidopa-levodopaa kapseloituina lääkettä välittömästi vapauttavina tabletteina suun kautta (N = 67).

Tutkimuspopulaationa olivat levodopaan reagoivaa Parkinsonin tautia sairastavat potilaat, joiden motorisia tilanvaihteluita ei pystytty hallitsemaan riittävän hyvin potilaiden nykyisillä lääkityksillä ja joiden off-aika vuorokaudessa oli PD-päiväkirjan perusteella vähintään 2,5 tuntia.

Produodopa tuotti tilastollisesti merkitseviä parannuksia lähtötilanteesta viikolle 12 on-ajassa ilman vaikeaa dyskinesiaa sekä off-ajassa verrattuna välittömästi vapautuvaa karbidopa-levodopaa suun kautta saaneiden ryhmään (taulukko 7). Muissa toissijaisissa päätapahtumissa, motoristen oireiden vaikutuksessa päivittäiseen elämään, aamuissa akinesiassa, unessa ja elämänlaadun mittareissa ei tapahtunut tilastollisesti merkitsevää muutosta hierarkkisen testausmenettelyn perusteella.

**Taulukko 7. Muutos lähtötilanteesta päätte tapahtumaan ensisijaisessa ja tärkeimmässä toissijaisissa päätte tapahtumisissa**

Hoitoryhmä	N	Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta päätte tapahtumaan (SD)	Muutoksen pienimmän neliosumman keskiarvo	Eron pienimmän neliosumman keskiarvo	P-arvo (95 %:n luottamusväli)
<b>Ensisijainen päätte tapahtuma</b>						
On-aika ilman vaikeaa dyskinesiaa (tuntia) <sup>a</sup>						
Suun kautta annettu välittömästi vapautuva karbidopa-levodopa <sup>b</sup>	67	9,49 (2,62)	0,85 (3,46)	0,97		
Produodopa	73	9,20 (2,42)	3,36 (3,62)	2,72	1,75	0,0083 (0,46, 3,05)
<b>Toissijainen päätte tapahtuma</b>						
Off-aika (tuntia) <sup>a</sup>						
Suun kautta annettu välittömästi vapautuva karbidopa-levodopa <sup>b</sup>	67	5,91 (1,88)	-0,93 (3,31)	-0,96		
Produodopa	73	6,34 (2,27)	-3,41 (3,76)	-2,75	-1,79	0,0054 (-3,03, -0,54)
SD = keskihajonta						
<sup>a</sup> Parkinson's Disease Diary -päiväkirjan (PD-päiväkirjan) perusteella.						
<sup>b</sup> Suun kautta annetut välittömästi lääkettä vapauttavat karbidopa-levodopatabletit.						

Yhteensä 110 potilasta oli mukana tutkimuksessa loppuun saakka. Välittömästi vapautuvaa karbidopa-levodopaa suun kautta saaneiden ryhmässä 7,5 % potilaista (N = 5) ja Produodopa-ryhmässä 35,1 % potilaista (N = 26) keskeytti tutkimukseen osallistumisen ennen aikaisesti kaksoissokkoutetun hoitajakson aikana. Yleisin keskeyttämisen syy Produodopa-ryhmässä oli haittatapahtumat (18,9 %, N = 14). Yhtä potilasta Produodopa-ryhmän 74 potilaasta ei sisällytetty analyysiin, koska tutkittavalla ei ollut tehomallin edellyttämiä asianmukaisia lähtötilanteen tietoja (N = 73 taulukossa 7). Lisäksi suoritettiin J2R-herkkyysanalyysi, jonka tarkoitus oli arvioida pääanalyysin tuloksia konservatiivisemmän oletuksen pohjalta. J2R-herkkyysanalyysin tulokset olivat yhdenmukaisia pääanalyysin tulosten kanssa.

Ihon alle jatkuvana infuusiona 24 tuntia/vrk annetun Produodopa-hoidon turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin avoimessa, yhden hoitohaaran vaiheen 3 tutkimuksessa, joka kesti 52 viikkoa ja johon osallistui 244 potilasta. Tutkimuspopulaationa olivat Parkinsonin tautia sairastavat potilaat, jotka reagoivat levodopahoitoon ja joilla oli motorisia oireita nykyisestä hoidosta huolimatta ja joiden off-aika vuorokaudessa oli PD-päiväkirjan perusteella vähintään 2,5 tuntia. Yhteensä 137 potilasta oli mukana tutkimuksessa loppuun saakka. Yleisimmät keskeyttämisen syyt olivat haittatapahtumat (26 %) ja suostumuksen peruminen (16 %). Haittatapahtumia, joita raportoitiin  $\geq 10$  %:lla tutkittavista, olivat infuusiokohdan tapahtumat, hallusinaatiot, kaatuminen, ahdistuneisuus ja huimaus. Yleisimmät Produodopaan liittyvät haittatapahtumat olivat ei-vakavia, vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja

korjautuvia infuusiokohdan tapahtumia. Tähän tutkimukseen perustuva yhteenveto Produodopan turvallisuusprofiilista on kohdassa 4.8 (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

### Pediatriset potilaat

Produodopan turvallisuutta alle 18 vuoden ikäisten hoidossa ei ole varmistettu, eikä sen käyttöä suositella alle 18-vuotiaille potilaille.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Produodopa annetaan suoraan ihon alle, mistä se imeytyy nopeasti ja muuttuu levodopaksi ja karbidopaksi. Vaiheen 1 tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla levodopaa ja karbidopaa havaittiin plasmassa 30 minuutin kuluttua ensimmäisessä farmakokineettisessä näytteenottokohdassa. Vakaa tila saavutettiin useimmilla tutkittavilla 2 tunnin kuluessa, kun Produodopan antamista jatkavana infuusiona jatkettiin latausannoksen jälkeen.

Produodopan imeytymistä eri kohdista tutkittiin vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jossa Produodopaa annettiin terveille vapaaehtoisille ihon alle joko vatsaan, käsivarteen tai reiteen. Tutkimuksen farmakokineettisessä analyysissä osoitettiin, että levodopa- ja karbidopa-altistus oli lähes identtistä kaikissa kolmessa kohdassa, eli eri kohtiin ihon alle annetun Produodopan imeytyminen on todennäköisesti samankaltaista eri kohdissa.

Produodopa ohittaa suoliston ja siksi ruoka ei vaikuta levodopan/karbidopan imeytymiseen tai altistukseen.

### Jakautuminen

Levodopan jakautumistilavuus on suhteellisen pieni. Levodopa jakautuu punasoluihin ja plasmaan noin suhteessa 1. Levodopan proteiiniinsitoutumisaste plasmassa on mitätön (< 10 %). Suurten, neutraalien aminohappojen kuljetusmekanismi kuljettaa levodopan aivoihin.

Karbidopa sitoutuu noin 36-prosenttisesti plasman proteiineihin. Karbidopa ei läpäise veri-aivoestettä.

Sekä foslevodopan että foskarbidopan proteiiniinsitoutumisaste plasmassa on alhainen (24–26 %).

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Alkaliset fosfataasit muuttavat foslevodopa- ja foskarbidopa-aihiolääkkeet nopeasti levodopaksi ja karbidopaksi. Levodopa metaboloituu lähinnä aromaattisen aminohappo-dekarboksylaasin (AAAD) ja COMT-entsyymien kautta. Muita metaboliareittejä ovat transaminaatio ja hapettuminen. Jos entsyymitoimintaa estäviä aineita ei anneta samanaikaisesti, levodopan AAAD-välitteinen dekarboksylaatio dopamiiniksi on sen tärkein entsyymaattinen metaboliareitti. Levodopan COMT-välitteinen O-metylaatio johtaa 3-O-metyylidopan muodostukseen. Kun levodopa annetaan karbidopan kanssa, levodopan eliminaation puoliintumisaika on noin 1,5 h.

Karbidopa metaboloituu kahdeksi päämetaboliitiksi ( $\alpha$ -metyyli-3-metoksi-4-hydroksifenyylipropionihappo ja  $\alpha$ -metyyli-3,4-dihydroksifenyylipropionihappo). Nämä kaksi metaboliittia erittyvät lähinnä virtsaan joko muuttumattomina tai glukuronidikonjugaatteina. Noin 30 % virtsaan erittyvästä kokonaismäärästä erittyy muuttumattoman karbidopan muodossa. Karbidopan eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia.

## Erityisryhmät

Produodopa on tarkoitettu Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden hoitoon, joita hoidetaan suun kautta otettavalla vakiintuneella levodopa-annoksella, ja Produodopan annos optimoidaan potilaalle hoidon alkaessa.

### Iäkkäät potilaat

Iän vaikutusta levodopan farmakokinetiikkaan Produodopa-infuusion jälkeen ei ole arvioitu erikseen. Levodopalla tehtyjen tutkimusten mukaan levodopan puhdistuma hidastuu jonkin verran iän karttuessa.

### Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Produodopan farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Odotettavissa oleva päivittäinen fosforisaanti suurimmalla suositellulla foslevodopan/foskarbidopan kliinisellä annoksella (foslevodopa/foskarbidopa 6 000/300 mg/vrk) on noin 700 mg, mikä alittaa selkeästi Yhdysvaltain tiedeakatemian (United States National Academy of Sciences) ravinnosta saatavan määrän suositusalueen ylärajan 3 000 mg/vrk. Produodopan farmakokinetiikasta ja turvallisuudesta dialyysia vaativaa loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla ei kuitenkaan ole tietoa. Siksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa Produodopaa dialyysihoidon saaville loppuvaiheen munuaissairauspotilaille, koska munuaisten kyky eliminoida fosfaattia on heikentynyt.

### Paino

Painon vaikutusta levodopan farmakokinetiikkaan Produodopa-infuusion jälkeen ei ole arvioitu erikseen. Aikaisemmissa levodopa-tutkimuksissa on osoitettu, että paino lisää jakautumistilavuutta ja voi pienentää levodopa-altistusta.

### Sukupuoli tai etninen tausta

Produodopan antamisen jälkeen karbidopa- ja levodopa-altistus oli sekä japanilaisilla että hankinaalaisilla tutkittavilla verrattavissa valkoihoisten tutkittavien altistukseen.

Sukupuolen vaikutusta levodopan farmakokinetiikkaan Produodopa-infuusion jälkeen ei ole arvioitu erikseen. Sukupuolen vaikutusta levodopan farmakokinetiikkaan on arvioitu, ja tutkimusten mukaan levodopa-altistuksessa ei ole sukupuolten välillä kliinisesti merkittäviä eroja. Produodopa-annoksen jälkeinen levodopa-altistus oli naisilla noin 18 % suurempi, kun painon vaikutus huomioitiin. Tulos perustuu AUC-arvoon.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa sekä levodopa että levodopan ja karbidopan yhdistelmä on aiheuttanut viskeraalisia ja skeletaalisia epämuodostumia kaneilla.

Hydratsiini on foskarbidopan hajoamistuote. Eläinkokeissa hydratsiinilla osoitettiin olevan merkittävää systeemistä toksisuutta, erityisesti jos altistus tapahtui hengittämällä. Näissä tutkimuksissa todettiin, että hydratsiini on maksatoksinen, sillä on keskushermostotoksisuutta (vaikka tätä ei ole todettu suun kautta annettavan lääkityksen yhteydessä), ja se on sekä genotoksinen että karsinogeeninen (ks. myös kohta 4.4).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumhydroksidi 10N (pH:n säätämiseen)  
Väkevä suolahappo (pH:n säätämiseen)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

Avaamattomana: 20 kuukautta.

Avaamisen jälkeen: Käytettävä välittömästi. Valmiste on käytettävä 24 tunnin kuluessa siitä, kun se on siirretty injektiopullosta ruiskuun.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessa, etteivät ne mene rikki.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 30 °C:ssa yhden enintään 28 päivän pituisen jakson ajan. Kun injektiopulloa on säilytetty huoneenlämmössä, sitä ei saa enää uudelleen laittaa jääkaappiin. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, jolloin Produodopa otettiin jääkaapista ensimmäisen kerran.

Lääkevalmisteen säilytysolosuhteet ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

Lääkevalmisteen on oltava huoneenlämpöistä ennen infuusiota. Jos valmistetta on säilytetty jääkaapissa, injektiopullo otetaan huoneenlämpöön ja sen annetaan lämmetä suoralta auringonvalolta suojattuna 30 minuutin ajan. Jääkaapissa säilytettyä valmistetta (injektiopullossa tai ruiskussa) ei saa lämmittää millään muulla tavoin kuin antamalla sen lämmetä huoneenlämmössä. Sitä ei saa lämmittää esimerkiksi mikroaaltouunissa tai lämpimässä vedessä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Kokonaismäärä 10 ml tyyppin I kirkaassa, värittömässä lasisessa injektiopullossa, joka on suljettu harmaalla kumitulpalla, alumiinisella suojakorkilla ja turkoosilla muovisella repäisykorkilla, toimitetaan 7 injektiopullon pakkauksessa.

Käytettäväksi hyväksytyt steriilit, kertakäyttöiset infuusiotarvikkeet (ruisku, infuusiosetti ja injektiopullon adapteri) toimitetaan erikseen.

Vyafuser-pumppu toimitetaan erikseen.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä. Kun valmiste annetaan, injektiopullon sisältö siirretään kokonaan ruiskuun. Liuosta ei saa laimentaa eikä ruiskuun saa lisätä muita liuoksia. Hävitä injektiopullo sen jälkeen, kun lääkevalmiste on siirretty ruiskuun.

Avattua injektiopulloa ei saa käyttää uudelleen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Hävitä injektiopullo, ellei valmistetta ole käytetty ja sitä on säilytetty huoneenlämmössä 28 päivän ajanjakson ajan.

Hävitä ruisku ja ruiskussa mahdollisesti jäljellä oleva käyttämätön lääkevalmiste, kun valmiste on ollut ruiskussa 24 tunnin ajan. Valmistetta ei saa käyttää samasta injektiopullosta tai samasta ruiskusta enää 24 tunnin jälkeen.

Yhteenveto käyttöohjeista on pakkausselosteessa.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AbbVie Oy  
Veturitie 11 T 132  
00520 Helsinki  
Suomi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

39796

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.10.2022  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.11.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Produodopa 240 mg/ml + 12 mg/ml infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 240 mg foslevodopa och 12 mg foskarbidopa.

10 ml innehåller 2 400 mg foslevodopa och 120 mg foskarbidopa.

Foslevodopa och foskarbidopa är prodrugs motsvarande cirka 170 mg levodopa och 9 mg karbidopa per 1 ml.

#### Hjälpämne med känd effekt

Produodopa innehåller cirka 1,84 mmol (42,4 mg) natrium per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning (infusion).

Produodopa är en klar till lätt opalskimrande lösning i en injektionsflaska av glas. Lösningen ska vara fri från partiklar. Produodopa kan variera från färglös till gul till brun och kan ha en lila eller röd nyans. Variationer i färg förväntas och har ingen inverkan på läkemedlets kvalitet. Lösningen kan bli mörkare efter att injektionsflaskans propp har punkterats eller när lösningen är i sprutan.

pH-värdet är cirka 7,4. Osmolaliteten är cirka 2 200 till 2 500 mosmol/kg, men kan variera upp till 2 700 mosmol/kg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av levodopa-känslig Parkinsons sjukdom i komplikationsfas med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyperkinesi eller dyskinesi, när tillgängliga kombinationer av Parkinsonmedicinering inte gett tillfredställande resultat.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Produodopa administreras som kontinuerlig subkutan infusion under 24 timmar per dag.

Den rekommenderade starthastigheten för infusion av Produodopa bestäms genom att omvandla levodopaintaget dagtid till levodopa-ekvivalenter (LE) och sedan öka dosen för att ta hänsyn till 24-timmarsadministrering (se Behandlingsstart). Dosen kan justeras för att nå ett kliniskt svar som maximerar den funktionella ”on-tiden” och minimerar antalet och längden på ”off-episoder” och ”on-episoder” med besvärande dyskinesi. Den högsta rekommenderade dagliga dosen av foslevodopa är 6 000 mg (eller 25 ml Produodopa per dag motsvarande cirka 4 260 mg levodopa per dag).

Produodopa ersätter läkemedel som innehåller levodopa och katekol-O-metyltransferashämmare (COMT-hämmare). Vid behov kan andra klasser av läkemedel mot Parkinsons sjukdom tas samtidigt.

### Behandlingsstart

Patienter som väljs ut att behandlas med Produodopa ska kunna förstå och använda administreringssystemet själva eller med hjälp av en närstående.

Patienterna ska utbildas i korrekt användning av Produodopa och administrationssystemet (se Administreringsätt) innan behandling med Produodopa påbörjas och därefter vid behov.

Tre steg är nödvändiga för att påbörja behandling med Produodopa.

- Steg 1: Beräkna LE baserat på de läkemedel som innehåller levodopa som används under patientens vakna tid.
- Steg 2: Fastställ infusionshastigheten per timme för Produodopa.
- Steg 3: Fastställ laddningsdosens volym.

Steg 1: Beräkna LE baserat på de läkemedel som innehåller levodopa och som används under patientens vakna tid.

Levodopamängden i alla beredningar som innehåller levodopa och som används under den vakna tiden på dygnet (vanligtvis 16 timmar/dag) ska omvandlas till LE med hjälp av lämplig konverteringsfaktor från tabell 1 och sedan summeras. I den här beräkningen ska endast levodopa och COMT-hämmare tas med. Inkludera inte levodopa som patienten tar extra vid behov utöver basmedicineringen eller andra läkemedel eller behandlingar mot Parkinsons sjukdom, såsom läkemedel som tas utanför vaken tid (t.ex. nattlig dosering), i beräkningen. Om en COMT-hämmare, oavsett dos, tas inom en 24-timmarsperiod ska en korrektionsfaktor tillämpas på summan av LE enligt tabell 1.

**Tabell 1. Beräkna levodopaekvivalenter (LE)**

Levodopaberedning	Konverteringsfaktor
Snabb frisättning inklusive enteral suspension	1
Fördröjd frisättning, kontrollerad frisättning eller förlängd frisättning (depot) <sup>a</sup>	0,75
Om en COMT-hämmare används multiplicerar du summan av beräknade LE från ovan med <b>1,33<sup>a</sup></b>	
<sup>a</sup> Den levodopamängd som finns i kombinerade LD/CD/COMT-hämmarberedningar räknas som snabb frisättning och måste adderas till LE från alla andra levodopakällor innan summan multipliceras för COMT-hämmarkorrektionsfaktorn (tillämpa alltså inte COMT-korrigeringsfaktorn på enstaka LE). CD = karbidopa, LD = levodopa, COMT = katekol-O-metyltransferas, LE = levodopaekvivalenter.	

Steg 2: Fastställ infusionshastigheten per timme för Produodopa.

Se tabell 2 för föreslagna starthastigheter för infusion av Produodopa baserat på LE-värdet som beräknades i steg 1.

Infusionshastigheten per timme för Produodopa i tabell 2 bygger på en patients LE-intag under en normal vakenperiod på 16 timmar (LE<sub>16</sub>).

Om LE som fastställdes i steg 1 bygger på en vakenperiod som är antingen längre eller kortare än 16 timmar ska LE justeras till en 16-timmarsperiod. För att justera till en 16-timmarsperiod tar du LE som beräknades i steg 1, dividerar med antalet timmar som patienten vanligtvis är vaken och multiplicerar med 16. Se sedan föreslagna starthastigheter för infusion av Produodopa i tabell 2. Ett



alternativ är att beräkna infusionens starthastighet per timme med hjälp av formeln som visas under tabell 2, där X är antalet vakna timmar/dygn för patienten.

Infusionshastigheten per timme som fastställs i det här steget ska anges som basflödet när pumpen programmeras (se pumpens bruksanvisning för detaljerad information).

**Tabell 2. Föreslagen starthastighet för infusion av Produodopa per timme**

<b>LE<sub>16</sub> (LE i alla orala LD-innehållande läkemedel som tas under en vakenperiod på 16 timmar (mg))</b>	<b>Föreslagen starthastighet för infusion av Produodopa per timme (ml/tim)<sup>a</sup> som administreras under 24 timmar</b>
< 400	0,15
400–499	0,15–0,17
500–599	0,17–0,20
600–699	0,20–0,24
700–799	0,24–0,27
800–899	0,27–0,30
900–999	0,30–0,34
1000–1099	0,34–0,37
1100–1199	0,37–0,40
1200–1299	0,40–0,44
1300–1399	0,44–0,47
1400–1499	0,47–0,51
1500–1599	0,51–0,54
1600–1699	0,54–0,57
1700–1799	0,57–0,61
1800–1899	0,61–0,64
1900–1999	0,64–0,68
2000–2099	0,68–0,71
2100–2199	0,71–0,74
2200–2299	0,74–0,78
2300–2399	0,78–0,81
2400–2499	0,81–0,84
2500–2599	0,84–0,88
2600–2699	0,88–0,91
2700–2799	0,91–0,94
2800–2899	0,94–0,98
2900–2999	0,98–1,01

<b>LE<sub>16</sub> (LE i alla orala LD-innehållande läkemedel som tas under en vakenperiod på 16 timmar (mg))</b>	<b>Föreslagen starthastighet för infusion av Produodopa per timme (ml/tim)<sup>a</sup> som administreras under 24 timmar</b>
3000–3099	1,01–1,04
> 3 100	1,04

<sup>a</sup> Infusionshastigheten per timme kan beräknas med hjälp av följande formel, där X är antalet vakna timmar för patienten som används för att bestämma LE (t.ex. X = 16 i tabellen ovan).

Infusionshastighet per timme (ml/tim) =  $[(LE \cdot 0,92 \cdot 1,41) / 240] / X$

Förutsättningar som används för att fastställa ”föreslagen starthastighet för infusion av Produodopa per timme”:

- Dagliga LE totalt under 16 timmar ökas med 50 % för att ta hänsyn till 24-timmarsdosering.
- Subkutan foslevodopa är 8 % mer biotillgänglig än enteralt absorberad levodopa.
- Molekylviktsförhållandet mellan foslevodopa och levodopa är 1,41:1.
- En milliliter Produodopa innehåller 240 mg foslevodopa och 12 mg foskarbidopa.
- De flesta patienter med Parkinsons sjukdom behandlas med orala läkemedel mot Parkinsons sjukdom under sin vakna tid (vanligtvis en behandlingsperiod på 16 timmar/dag). När mängden foslevodopa som behövs under 16-timmarsperioden har beräknats divideras den med 240 mg för att bestämma antalet milliliter som behövs under 16-timmarsperioden, och delas sedan över 16 timmar för att fastställa infusionshastigheten per timme.

LE = levodopaekvivalenter, LD = levodopa.

### Steg 3: Fastställ laddningsdosens volym.

En laddningsdos kan administreras omedelbart innan den kontinuerliga infusionen påbörjas för att snabbt uppnå symtomatisk kontroll när behandlingen med Produodopa påbörjas i ett ”off-tillstånd” (eller om pumpen har varit avstängd längre än tre timmar). Laddningsdoser kan administreras via pumpen eller med orala levodopa/karbidopa-tabletter med snabb frisättning.

Tabell 3 visar den rekommenderade laddningsdosvolymen (ml) av Produodopa som ska programmeras i pumpen (se pumpens bruksanvisning för detaljerad information) och den motsvarande mängden levodopa med snabb frisättning (mg), oavsett den perifera hämmaren av dopa-dekarboxylas (t.ex. karbidopa eller benserazid) som administreras samtidigt.

**Tabell 3. Bestämna volymen Produodopa som rekommenderas för laddningsdosen**

<b>Rekommenderad laddningsdosvolym (ml) som ska programmeras i pumpen</b>	<b>Ungefärlig motsvarande mängd levodopa (mg)</b>
0,6	100
0,9–1,2	150–200
1,5–1,8	250–300
2,0	350

0,1 ml Produodopa innehåller 24 mg foslevodopa (motsvarande cirka 17 mg levodopa). Pumpen kan administrera en laddningsdos från 0,1 ml till högst 3,0 ml, i steg om 0,1 ml.

### Optimering och underhåll

Vårdpersonalen kan justera den initiala hastigheten för infusionen (ml/timme) för att uppnå ett optimalt kliniskt svar för patienten. Infusionshastigheten per timme ska tillföras kontinuerligt under 24 timmar. Vid behov kan vårdpersonalen programmera och aktivera två alternativa infusionshastigheter per timme (låg/hög). Alla infusionshastigheter kan justeras i steg om 0,01 ml/tim (vilket motsvarar cirka 1,7 mg levodopa/timme) och ska inte överstiga 1,04 ml/timme (eller cirka 4 260 mg levodopa per dag (6 000 mg foslevodopa per dag)). Pumpen har skyddad åtkomst till

pumpinställningarna för att förhindra att patienter ändrar sina förprogrammerade flödeshastigheter eller extrados-funktionen.

Produodopa kan tas ensamt eller vid behov, samtidigt med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom, baserat på vårdpersonalens bedömning. En dosminskning av andra samtidiga läkemedel mot Parkinsons sjukdom, följt av en dosjustering av Produodopa, kan övervägas under Produodopainfusion. Samtidig användning av Produodopa med andra levodopa innehållande läkemedel eller med läkemedel som signifikant reglerar synaptiska dopaminnivåer (t.ex. COMT-hämmare) har inte studerats.

#### Alternativ flödeshastighet

Pumpen tillåter att två alternativa infusionshastigheter programmeras för patientanvändning (låg/hög). De alternativa infusionshastigheterna måste aktiveras och förprogrammeras av vårdpersonalen och kan väljas av patienter för att tillgodose förändringar i det funktionella behovet, t.ex. sänka dosen på natten eller öka dosen inför längre perioder av intensiv aktivitet (se pumpens bruksanvisning för detaljerad information).

#### Extradoser

Om extradoser har aktiverats av vårdpersonalen kan patienterna själva administrera en extrados för att hantera akuta "off-symtom" under den kontinuerliga infusionen. Volymen på extradosen kan väljas utifrån fem alternativ (se tabell 4). Extrados-funktionen kan användas högst en gång per timme (en extrados per timme). Om fem eller fler extradoser används av patienten under ett dygn ska en ändring av basflödet övervägas. Möjligheten att aktivera extrados-funktionen, och den kortaste tid som krävs mellan extradoser, bestäms av vårdpersonal och kan inte ändras av patienten (se pumpens bruksanvisning för detaljerad information om programmering av extrados-funktionen).

**Tabell 4: Extrados-alternativ för Produodopa**

<b>Volym Produodopa (ml)</b>	<b>Levodopaekvivalenter (mg)</b>
0,10	17
0,15	25,5
0,20	34
0,25	42,5
0,30	51

#### Administreringssätt

Produodopa administreras subkutant, helst i buken, utanför en radie på 5 cm från naveln. Använd aseptisk teknik när läkemedlet bereds och administreras. Infusionssetet (kanylen) kan sitta kvar i högst tre dagar när läkemedlet infunderas kontinuerligt. Byt infusionsställe och använd ett nytt infusionsset minst var tredje dag. Det rekommenderas att nya infusionsställena är minst 2,5 cm från ställen som har använts under de senaste 12 dagarna. Produodopa ska inte infunderas i områden där det är ömt, skadat, rött eller känns hårt. Vid administrering av Produodopa ska endast Vyafuserpumpen användas (se pumpens bruksanvisning för detaljerad information) med sterila infusionskomponenter för engångsbruk (spruta, infusionsset och flaskadapter) som är godkända för användning. Patienterna ska utbildas i korrekt användning av Produodopa och administrationssystemet (pump, injektionsflaska, flaskadapter, spruta, infusionsset, bärtillbehör, laddningsbart batteri och laddare) innan behandling med Produodopa påbörjas och därefter vid behov.

I en farmakokinetisk cross-over-studie resulterade administrering av Produodopa via armen och låret i nästan likvärdig exponering av levodopa och karbidopa som vid administrering buken (se avsnitt 5.2, Absorption). Den långsiktiga säkerheten och effekten av administrering via armen och låret har inte utvärderats.

Läkemedlet ska förvaras och hanteras enligt beskrivningen i avsnitt 6.4, Särskilda förvaringsanvisningar. Injektionsflaskorna med läkemedel är endast för engångsbruk. När innehållet i en injektionsflaska har överförts till sprutan ska innehållet i sprutan administreras inom 24 timmar. Använda injektionsflaskor och sprutor ska kasseras enligt lokala bestämmelser. Sprutorna måste kasseras, även om rester av läkemedlet finns kvar, enligt instruktionerna från vårdpersonalen (se avsnitt 6.6, Särskilda anvisningar för destruktion).

#### Behandlingsavbrott

Ett plötsligt behandlingsavbrott eller en snabb dossänkning av Produodopa, utan administrering av alternativ dopaminerg behandling, ska generellt undvikas (se avsnitt 4.4).

Produodopabehandlingen kan avbrytas utan ytterligare åtgärder under korta perioder, t.ex. när patienten duschar. För avbrott längre än en timme ska ett nytt infusionsset (slang och kanyl) användas och roteras till ett annat infusionsställe. Om infusionen har varit avbruten längre än tre timmar kan patienten själv administrera en laddningsdos, förutsatt att funktionen har aktiverats av vårdpersonalen, för att snabbt återupprätta symtomkontroll.

Om behandlingen med Produodopa avbryts under en längre tid (> 24 timmar) eller avbryts permanent ska vårdpersonal fastställa en lämplig alternativ dopaminerg behandling (t.ex. oral levodopa/karbidopa). Behandlingen med Produodopa kan återupptas när som helst enligt instruktionerna för att påbörja behandling med Produodopa (se avsnitt 4.2, Behandlingsstart).

#### Särskilda populationer

Farmakokinetiken för Produodopa har inte utvärderats i någon särskild population. Produodopa är avsett att användas av patienter med Parkinsons sjukdom som redan står på en stabil dos oral levodopa. Skillnader i exponering av levodopa mellan oral och subkutan tillförsel anses inte vara kliniskt signifikanta eftersom Produodopa optimeras (justeras) när patienterna påbörjar behandlingen. Därför förväntas inte andra faktorer påverka den kliniska effekten eller säkerheten. Se avsnitt 5.2 för mer information om farmakokinetiken för levodopa och karbidopa i särskilda populationer.

### **4.3 Kontraindikationer**

Produodopa är kontraindicerat hos patienter med

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- trångvinkelglaukom
- svår hjärtsvikt
- akut stroke
- allvarlig hjärtarytmi
- icke-selektiva MAO-hämmare och selektiva MAO-A-hämmare är kontraindicerade vid användning av Produodopa. Behandling med dessa hämmare måste avslutas minst två veckor före insättande av Produodopa. Produodopa kan administreras samtidigt som rekommenderad dos av en selektiv MAO-B-hämmare (t.ex. selegilhydroklorid) (se avsnitt 4.5).
- tillstånd där adrenergika är kontraindicerade, t.ex. feokromocytom, hypertyreos och Cushings syndrom.

Eftersom levodopa kan aktivera malignt melanom bör Produodopa inte användas hos patienter som har misstänkta odiagnostiserade hudförändringar eller en historik av malignt melanom.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Varningar och försiktighet för Produodopa

Flera varningar och försiktighetsåtgärder nedan är generiska för levodopa och därför även för Produodopa.

- Produodopa rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala reaktioner.
- Produodopa bör administreras med försiktighet till patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom eller lungsjukdom, bronkialastma, njur- eller leversjukdom, endokrina sjukdomar eller en historik av magsår eller kramper.
- Hos patienter med tidigare hjärtinfarkt som har kvarstående nodal förmaksarytmi eller ventrikulärytmi, bör hjärtfunktionen kontrolleras, framför allt under den initiala dosjusteringen.
- Alla patienter som behandlas med Produodopa bör övervakas noga med hänsyn till utveckling av psykiska förändringar, depressioner med självmordstendenser eller annan allvarlig mental förändring. Patienter med tidigare eller aktuell psykos bör behandlas med försiktighet. En högre frekvens av hallucinationer kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister eller andra dopaminerga behandlingar som innehåller levodopa inkluderat Produodopa. Om patienten utvecklar sådana symtom rekommenderas att behandlingen omprövas.
- Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel med dopaminreceptorblockerande egenskaper, särskilt D2-receptorantagonister, bör ske med försiktighet, och patienten bör observeras noga avseende avtagande antiparkinsonseffekt eller förvärrade parkinsonsymtom, se avsnitt 4.5.
- Patienter med kroniskt vidvinkelglaukom kan behandlas med Produodopa under förutsättning att försiktighet iakttas, att det intraokulära trycket är välkontrollerat och att patienten övervakas noga med hänsyn till förändringar i det intraokulära trycket.
- Produodopa kan inducera ortostatisk hypotoni. Produodopa bör därför ges med försiktighet till patienter som använder andra läkemedel som kan ge ortostatisk hypotoni, se avsnitt 4.5.
- Levodopa har associerats med somnolens och plötsligt uppträdande sömnnattacker hos patienter med Parkinsons sjukdom och försiktighet ska därför iakttas vid bilkörning eller användning av maskiner (se avsnitt 4.7).
- Ett symptomkomplex som liknar malignt neuroleptikasyndrom (MNS) inkluderande muskulär rigiditet, ökad kroppstemperatur, mentala förändringar (t.ex. agitation, förvirring, koma) och förhöjt serumkreatininfosfokinase har rapporterats när anti-parkinsonläkemedel har satts ut abrupt. Rabdomyolys, sekundärt till malignt neuroleptikasyndrom eller svåra dyskinesier har i sällsynta fall observerats hos patienter med Parkinsons sjukdom. Därför bör patienter övervakas noga vid abrupt dosminskning eller utsättning av levodopa/karbidopa-kombinationer, särskilt patienter som även använder antipsykotiska läkemedel. Varken MNS eller rabdomyolys har rapporterats i samband med Produodopa.
- Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och närstående ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister eller andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa såsom Produodopa. Om patienten utvecklar sådana symtom rekommenderas att behandlingen omprövas.
- Epidemiologiska studier har visat att patienter med Parkinsons sjukdom har en högre risk att utveckla melanom än den övriga populationen. Det är oklart huruvida den observerade ökade risken berodde på Parkinsons sjukdom eller andra faktorer, såsom läkemedel som används för att behandla Parkinsons sjukdom. Därför bör patienter och närstående regelbundet leta efter melanom när Produodopa används, oavsett indikation. Idealt bör regelbundna hudundersökningar utföras av kvalificerad personal (t.ex. dermatologer).
- Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som leder till överdriven användning av läkemedlet hos vissa patienter som behandlas med levodopa/karbidopa. Innan behandling påbörjas ska patienter och närstående varnas för den potentiella risken att utveckla DDS.
- Dosen av Produodopa kan behöva justeras nedåt för att undvika levodopainducerade dyskinesier.
- Periodisk utvärdering av leverfunktion, blodbild, kardiovaskulära funktioner och njurfunktion rekommenderas vid långtidsbehandling med Produodopa.

- Produodopa innehåller hydrazin, en nedbrytningsprodukt av foskarbidopa som kan vara genotoxisk och möjligen cancerogen. Medianvärdet för den dagliga dosen av Produodopa är cirka 2 541 mg foslevodopa per dag och 127 mg foskarbidopa per dag. Den maximala rekommenderade dagliga dosen är 6 000 mg foslevodopa och 300 mg foskarbidopa. Detta inkluderar hydrazin i upp till en medianexponering av 0,2 mg/dag, med maximalt 0,5 mg/dag. Den kliniska betydelsen av denna hydrazinexponering är inte känd.
- Minskad förmåga att hantera administrationssystemet kan leda till komplikationer. I sådana situationer ska en vårdgivare (t.ex. sjuksköterska eller närstående) hjälpa patienten.
- En plötslig eller gradvis försämring av bradykinesi kan vara indikation på att tillförseln är blockerad av något skäl och måste utredas.
- Polyneuropati har rapporterats hos patienter som behandlats med levodopa/karbidopa innehållande läkemedel. Innan behandling påbörjas, samt regelbundet under pågående behandling, ska patienter utvärderas gällande anamnes eller tecken på polyneuropati och kända riskfaktorer.
- Biverkningar vid infusionsstället (se avsnitt 4.8) har rapporterats hos patienter som får Produodopa. Det rekommenderas att följa aseptiska tekniker när läkemedlet används och regelbundet byta infusionsställe för att minska risken för sådana biverkningar. I kliniska studier fick några patienter som rapporterade reaktioner vid infusionsstället även infektioner vid infusionsstället. Därför rekommenderas noggrann övervakning av allvarliga reaktioner och infektioner vid infusionsstället.

#### Produodopa innehåller natrium

Produodopa innehåller 42,4 mg (cirka 1,84 mmol) natrium per ml, motsvarande 2,1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Den högsta dagliga dosen av det här läkemedlet innehåller 54 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium.

Produodopa har ett högt natriuminnehåll. Det här ska beaktas, i synnerhet för patienter som står på saltfattig kost.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts med Produodopa. Nedanstående interaktioner är kända från den generiska kombinationen av levodopa och karbidopa.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av Produodopa och följande läkemedel:

##### Antihypertensiva

Symtomatisk postural hypotoni har inträffat när patienter som redan behandlas med antihypertensiva läkemedel fått kombinationer av levodopa och en dekarboxylashämmare som tillägg. Dosjustering av det antihypertensiva läkemedlet kan behöva göras.

##### Antidepressiva

Biverkningar såsom hypertoni och dyskinesi har i sällsynta fall rapporterats till följd av samtidig administrering av tricykliska antidepressiva läkemedel (t.ex. amoxapin och trimipramin) och levodopa/karbidopa-preparat.

##### COMT-hämmare (tolkapon, entakapon och opikapon)

Samtidig användning av COMT-hämmare (katekol-O-metyltransferashämmare) och Produodopa kan öka biotillgängligheten av levodopa. Dosen av Produodopa kan behöva justeras.

## Andra läkemedel

Dopaminreceptorantagonister (vissa antipsykotika, t.ex. fentiaziner, butyrofenoner och risperidon och antiemetika, t.ex. metoklopramid), bensodiazepiner, isoniazid, fenytoin och papaverin kan minska den terapeutiska effekten av levodopa. Patienter som tar dessa läkemedel tillsammans med Produodopa bör observeras noga beträffande minskat terapeutiskt svar.

MAO-hämmare är kontraindicerade hos patienter som tar Produodopa, med undantag för selektiva MAO-B-hämmare (t.ex. selegilinhydroklorid). Dosen av Produodopa kan behöva reduceras vid tillägg av en MAO-hämmare som är selektiv för MAO-B.

Samtidig användning av selegilin och levodopa/karbidopa har förknippats med allvarlig ortostatisk hypotoni.

Amantadin har synergistisk effekt med levodopa och kan öka levodoparelaterade biverkningar. Produodopadosen kan behöva justeras.

Sympatomimetika (t.ex. adrenerga läkemedel som inte är begränsade till salbutamol, fenylefrin, isoproterenol och dobutamin) kan öka kardiovaskulära biverkningar relaterade till levodopa.

Foskarbidopa har identifierats som en möjlig inducerare av CYP1A2 *in vitro*. Försiktighet ska iaktas när Produodopa förskrivs tillsammans med känsliga CYP1A2-substrat, exempelvis fluvoxamin, klozapin, koffein, teofyllin, duloxetin och melatonin. Inga kliniska DDI-studier har utförts för att bedöma den kliniska relevansen av detta fynd.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga data från användning av Produodopa i gravida kvinnor. Djurstudier av levodopa och karbidopa har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Produodopa rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel såvida inte fördelarna för modern överväger de möjliga riskerna för fostret.

### Amning

Levodopa och möjligtvis levodopametaboliter utsöndras i bröstmjölk. Det har visats att laktationen hämmas under levodopabehandling.

Det är okänt om karbidopa eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Djurstudier har visat att karbidopa utsöndras i bröstmjölk.

Det finns otillräcklig information angående effekterna av Produodopa eller dess metaboliter på nyfödda/spädbarn. Amning ska avbrytas under behandling med Produodopa.

### Fertilitet

I reproduktionstoxikologiska studier har inga effekter på fertiliteten observerats hos råttor som fick levodopa/karbidopa.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Produodopa kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Levodopa och karbidopa kan orsaka yrsel och ortostatisk hypotoni. Försiktighet bör därför iaktas vid bilkörning eller användning av maskiner. Patienter som behandlas med Produodopa och som uppvisar somnolens eller plötsliga sömnnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter där

sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. hantering av maskiner) till dess att attackerna eller somnolensen har upphört, se även avsnitt 4.4.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 10\%$ ) som rapporterades i alla fas III-studier hos patienter som exponerades för Produodopa var biverkningar vid infusionsstället (erytem-, celluliter- och knutor-, smärta-, ödem-, reaktioner- och infektioner vid infusionsstället), hallucinationer, fall och ångest.

### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna som rapporterades i alla fas III-studier hos patienter som exponerades för Produodopa (379 patienter med en total exponeringstid på 414,3 personår, 230 patienter som exponerades i  $\geq 6$  månader, 204 patienter som exponerades i  $\geq 12$  månader) eller data från intestinal Duodopagel baserat på behandlingsuppkomna frekvenser, oavsett orsakssamband, presenteras i tabell 5, listade efter MedDRA-klassificering av organsystem. Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabell 5. Lista över biverkningar**

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Celluliter vid infusionsstället Infektion vid infusionsstället Urinvägsinfektion <sup>b</sup>
	Vanliga <sup>a</sup>	Abscess vid infusionsstället
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi <sup>b</sup>
	Mindre vanliga	Leukopeni <sup>b</sup> Trombocytopeni <sup>b</sup>
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion <sup>b,c</sup>
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
Psyksiska tillstånd	Mycket vanliga	Ångest Depression Hallucinationer <sup>c</sup>
	Vanliga	Abnormala drömmar <sup>b</sup> Agitation <sup>b</sup> Förvirringstillstånd Vanföreställningar Impulskontrollstörningar Insomni Paranoia Psykosjukdom Sömnattacker <sup>b</sup> Sömnrubbing <sup>b</sup> Självordstankar
	Mindre vanliga	Fullbordat självmord <sup>b</sup> Demens <sup>b</sup> Desorientering <sup>b</sup> Dopaminergt dysregleringssyndrom Eufori <sup>b</sup> Rädsla <sup>b</sup> Ökad libido <sup>b</sup> Mardrömmar <sup>b</sup> Självordsförsök <sup>b</sup>



<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
	Sällsynta	Onormala tankar <sup>b</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Kognitiva störningar Yrsel Postural yrsel Dyskinesi Dystoni Huvudvärk Hypoestesi On- och off-fenomen Parestesi Polyneuropati <sup>d</sup> Somnolens Synkope Tremor <sup>b</sup>
	Mindre vanliga	Ataxi <sup>b</sup> Kramper <sup>b</sup> Gångstörning <sup>b</sup>
Ögon	Mindre vanliga	Trångvinkelglaukom <sup>b</sup> Blefarospasm <sup>b</sup> Diplopi <sup>b</sup> Ischemisk optikusneuropati <sup>b</sup> Suddig syn <sup>b</sup>
Hjärtat	Vanliga	Oregelbundna hjärtslag <sup>b</sup>
	Mindre vanliga	Palpitationer
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni Hypotoni Ortostatisk hypotoni
	Mindre vanliga	Flebit <sup>b</sup>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné Orofaryngeal smärta <sup>b</sup>
	Mindre vanliga	Dysfoni <sup>b</sup>
	Sällsynta	Onormal andning <sup>b</sup>
Magtarmkanalen	Vanliga	Svullen buk <sup>b</sup> Buksmärta Förstoppning Diarré Muntorrhet Dysgeusi <sup>b</sup> Dyspepsi <sup>b</sup> Dysfagi <sup>b</sup> Flatulens <sup>b</sup> Illamående Kräkningar
	Mindre vanliga	Ökad salivutsöndring <sup>b</sup>
	Sällsynta	Bruxism <sup>b</sup> Missfärgad saliv <sup>b</sup> Glossodyn <sup>i</sup> <sup>b</sup> Hicka <sup>b</sup>
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Kontaktdermatit <sup>b</sup> Hyperhidros <sup>b</sup> Klåda Utslag
	Mindre vanliga	Alopeci <sup>b</sup> Erytem <sup>b</sup> Urtikaria <sup>b</sup>

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
	Sällsynta	Missfärgad svett <sup>b</sup> Malignt melanom <sup>b</sup>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelkramper Nacksmärta <sup>b</sup>
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urininkontinens Urinretention
	Mindre vanliga	Kromaturi <sup>b</sup>
	Sällsynta	Priapism <sup>b</sup>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Erytem vid infusionsstället Reaktioner vid infusionsstället Knutor vid infusionsstället Ödem vid infusionsstället Smärta vid infusionsstället
	Vanliga <sup>a</sup>	Asteni Trötthet Kontusioner vid infusionsstället Exfoliation vid infusionsstället Extravasering vid infusionsstället Hematom vid infusionsstället Blödning vid infusionsstället Induration vid infusionsstället Inflammation vid infusionsstället Irritation vid infusionsstället Massa vid infusionsstället Papler vid infusionsstället Klåda vid infusionsstället Utslag vid infusionsstället Svullnad vid infusionsstället Sjukdomskänsla Perifert ödem Smärta <sup>b</sup>
	Mindre vanliga	Bröstsmärta <sup>b</sup>
Undersökningar och provtagningar	Vanliga	Ökad aminosyranivå (ökad metylmalonsyra) <sup>b</sup> Ökad homocysteinnivå i blodet <sup>b</sup> Vitamin B6-brist Vitamin B12-brist <sup>b</sup> Viktnedgång Viktökning <sup>b</sup>
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mycket vanliga	Fall

<sup>a</sup> Vanliga biverkningar avseende biverkningar vid infusionsstället inkluderades om frekvensen var  $\geq 2\%$ .

<sup>b</sup> De här biverkningarna identifierades med intestinal Duodopagel som läkemedelsrelaterade händelser. De här händelserna ansågs dock inte vara biverkningar för Produodopa.

<sup>c</sup> Hallucinationer inkluderar hallucinationer, visuella hallucinationer, hörselhallucinationer, lukthallucinationer, taktilla hallucinationer och en kombination av hallucinationer.

<sup>d</sup> Polyneuropati inkluderar perifer neuropati, polyneuropati, nedsatt vibrationssinne, perifer sensorisk neuropati, sensoriska störningar och sensorisk förlust.

<sup>e</sup> Baserat på data efter marknadsintroduktion.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

### Biverkningar vid infusionsstället

I fas III-studierna var de vanligaste biverkningarna av Produodopa reaktioner vid infusionsstället 77,6 % (N = 294) och infektioner vid infusionsstället 41,4 % (N = 157). Biverkningar vid infusionsstället, inklusive reaktioner och infektioner vid infusionsstället, som vanligtvis förekommer vid subkutana infusioner observerades i de kliniska studierna med Produodopa. Den övervägande andelen biverkningar vid infusionsstället var icke-allvarliga, milda eller måttliga i svårighetsgrad och försvann spontant eller med behandling såsom antibiotika eller snitt och dränering. Tre försökspersoner med infektioner vid infusionsstället fick en komplikation i form av sepsis och blev inlagda på sjukhus. Övervaka eventuella hudförändringar vid infusionsstället då det kan vara en indikation på en potentiell infektion, såsom rodnad i samband med värme, svullnad, smärta och missfärgning när du trycker på stället. Aseptiska tekniker ska följas när läkemedlet används, och överväg att byta infusionsställe oftare än var tredje dag med ett nytt infusionsset om du ser sådana hudförändringar. Det rekommenderas att nya infusionsställena är minst 2,5 cm från ställen som har använts under de senaste 12 dagarna.

*Laboratorievärden:* Följande onormala laboratorievärden har rapporterats med levodopa/karbidopa-behandling och ska därför uppmärksammas när patienter behandlas med Produodopa: förhöjda värden av urea, alkaliska fosfataser, S-ASAT, S-ALAT, LDH, bilirubin, blodsocker, kreatinin och urinsyra, positivt Coombs test, samt sänkt hemoglobin- och hematokritvärde. Leukocyter, bakterier och blod i urinen har rapporterats. Om en provsticka används för att testa för ketoner i urinen kan levodopa/karbidopa, och därmed Produodopa, orsaka falskt positivt resultat. Den här reaktionen ändras inte när man kokar urinprovet. Användning av glukosoxidasmetoder kan ge falskt negativa resultat för glukosuri.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för  
läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

I händelse av överdosering av Produodopa ska infusionen avbrytas omedelbart. Behandlingen av akut överdosering av Produodopa är generellt sett densamma som för akut överdos av levodopa: pyridoxin motverkar emellertid inte effekterna av Produodopa. EKG-övervakning bör ske och patienten bör följas noggrant för eventuell utveckling av arytmier. Behandling med lämpligt antiarytmiläkemedel bör ges vid behov. Patienten måste även övervakas avseende hypotoni. Möjligheten att patienten har tagit andra läkemedel ihop med Produodopa bör beaktas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, foslevodopa och dekarboxylashämmare  
ATC-kod: N04BA07

### Verkningsmekanism

Produodopa (foslevodopa/foskarbidopa) 240 mg/12 mg per ml infusionsvätska, är en prodrug-kombination av levodopa/karbidopa-monofosfat (i förhållandet 20:1) i en lösning för kontinuerlig subkutan infusion 24 timmar om dygnet hos patienter med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas som inte får tillräcklig symtomkontroll med nuvarande medicinsk behandling. Foslevodopa och foskarbidopa omvandlas *in-vivo* till levodopa och karbidopa. Levodopa lindrar symtom vid Parkinsons sjukdom efter dekarboxylering till dopamin i hjärnan. Karbidopa, som inte passerar blod-hjärnbarriären, hämmar den extracerebrala dekarboxyleringen av levodopa till dopamin, vilket betyder att en större mängd levodopa blir tillgänglig för transport till hjärnan och omvandling till dopamin.

### Farmakodynamisk effekt

Subkutan Produodopaadministrering och intestinal Duodopaadministrering har visat sig ha jämförbar  $C_{max}$ , AUC och grad av fluktuation för levodopa, vilket ger stöd för en jämförbar effektprofil. Genom att uppnå samma koncentrationer av levodopa som Duodopa minskar Produodopa de motoriska fluktuationerna och ökar "on-tiden" hos levodopakänsliga patienter med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas. Motoriska fluktuationer och hyperkinesi eller dyskinesi reduceras eftersom plasmakoncentrationen av levodopa hålls på en jämn nivå inom det smala individuella terapeutiska fönstret. Terapeutisk effekt på motoriska symtom ("on-tillstånd") uppnås den första behandlingsdagen.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Studier med intestinal Duodopa

Effekten av intestinal Duodopagel bekräftades i två identiskt designade fas III-, 12-veckors, randomiserade, dubbelblinda, dubbel-dummy-, aktivt kontrollerade multicenterstudier med parallella grupper för att utvärdera effekten, säkerheten och tolerabiliteten för intestinal Duodopagel jämfört med orala levodopa/karbidopa 100/25 mg tabletter. Studierna utfördes på patienter med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas som var levodopa-känsliga och hade ihållande motoriska fluktuationer trots optimerad behandling med oral levodopa/karbidopa och andra tillgängliga läkemedel mot Parkinsons sjukdom. Totalt 71 patienter inkluderades. Resultaten av de två studierna kombinerades och en enskild analys genomfördes.

Det primära effektmåttet, förändring i normaliserad "off-tid" (baslinje till endpoint) baserat på data från Parkinson's Disease Diary (det senaste observerade värdet), visade en statistiskt signifikant förändring av minsta kvadratiska medelvärde (LSM) till fördel för gruppen med Duodopabehandling (tabell 6).

Resultaten för primärt effektmått stöddes av en analys enligt blandad modell för upprepade mätningar (MMRM) som undersökte förändringen från baslinjen till varje studiebesök efter baslinjen. Denna analys av "off-tid" visade en statistiskt signifikant större förbättring för Duodopagruppen jämfört med den aktiva kontrollgruppen vid vecka 4, och förbättringen visades vara statistisk signifikant vid vecka 8, 10 och 12.

Denna förändring i "off-tid" var associerad med en statistiskt signifikant skillnad i minsta kvadratiska medelvärde från baslinjen i den genomsnittliga dagliga normaliserade "on-tiden" utan besvärande dyskinesier mellan gruppen med intestinal Duodopabehandling och den aktiva kontrollgruppen baserat på data från Parkinson's Disease Diary. Baslinjevärdena samlades in tre dagar innan randomiseringen och 28 dagar efter optimering av oral behandling.

#### **Tabell 6. Förändring från baslinjen till endpoint i "off-tid" och "on-tid" utan besvärande dyskinesier**

Behandlingsgrupp	N	Baslinje medel (SD) (timmar)	Endpoint- medel (SD) (timmar)	LS- medel (SE) förändring (timmar)	LS- medel (SE) skillnad (timmar)	P-värde
<b>Primärt effektmått: "off-tid"</b>						
Aktiv kontroll <sup>a</sup>	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
Intestinal Duodopagel	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
<b>Sekundärt effektmått: "on-tid" utan besvärande dyskinesier</b>						
Aktiv kontroll	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Intestinal Duodopagel	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059

SD = standardavvikelse, SE = standardfel  
<sup>a</sup>. Aktiv kontroll, oral levodopa/karbidopa 100/25 mg tabletter (överkapslade Sinemettabletter)

Analyser av andra sekundära effektmått, i hierarkisk testföljd, visade statistiskt signifikanta resultat för intestinal Duodopagel jämfört med oral levodopa/karbidopa för Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) Summary Index (*ett index över Parkinsonrelaterad livskvalitet*), Clinical Global Impression-poäng (CGI-I), och UPDRS-poäng (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) del II (aktiviteter i dagliga livet). PDQ-39 Summary Index visade en minskning från baslinjen med 10,9 punkter vid vecka 12 för gruppen som fick intestinal Duodopagel. Andra sekundära effektmått, UPDRS-poäng del III, EuroQol 5-dimensions Questionnaire (EQ-5D) Summary Index och total ZBI-poäng (Zarit Burden Interview) nådde inte statistisk signifikans baserat på den hierarkiska testföljden.

En öppen fas III-, enarmad, multicenterstudie genomfördes för att utvärdera den långsiktiga säkerheten och tolerabiliteten för Duodopa under 12 månader hos 354 patienter. Studiepopulationen var levodopa-känsliga patienter med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas och med motoriska fluktuationer trots optimerad behandling med tillgängliga läkemedel mot Parkinsons sjukdom. Den genomsnittliga dagliga normaliserade "off-tiden" förändrades med -4,44 timmar från baslinjen till endpoint (6,77 timmar vid baslinjen och 2,32 timmar vid endpoint) med motsvarande 4,8 timmars ökning av "on-tiden" utan besvärande dyskinesi.

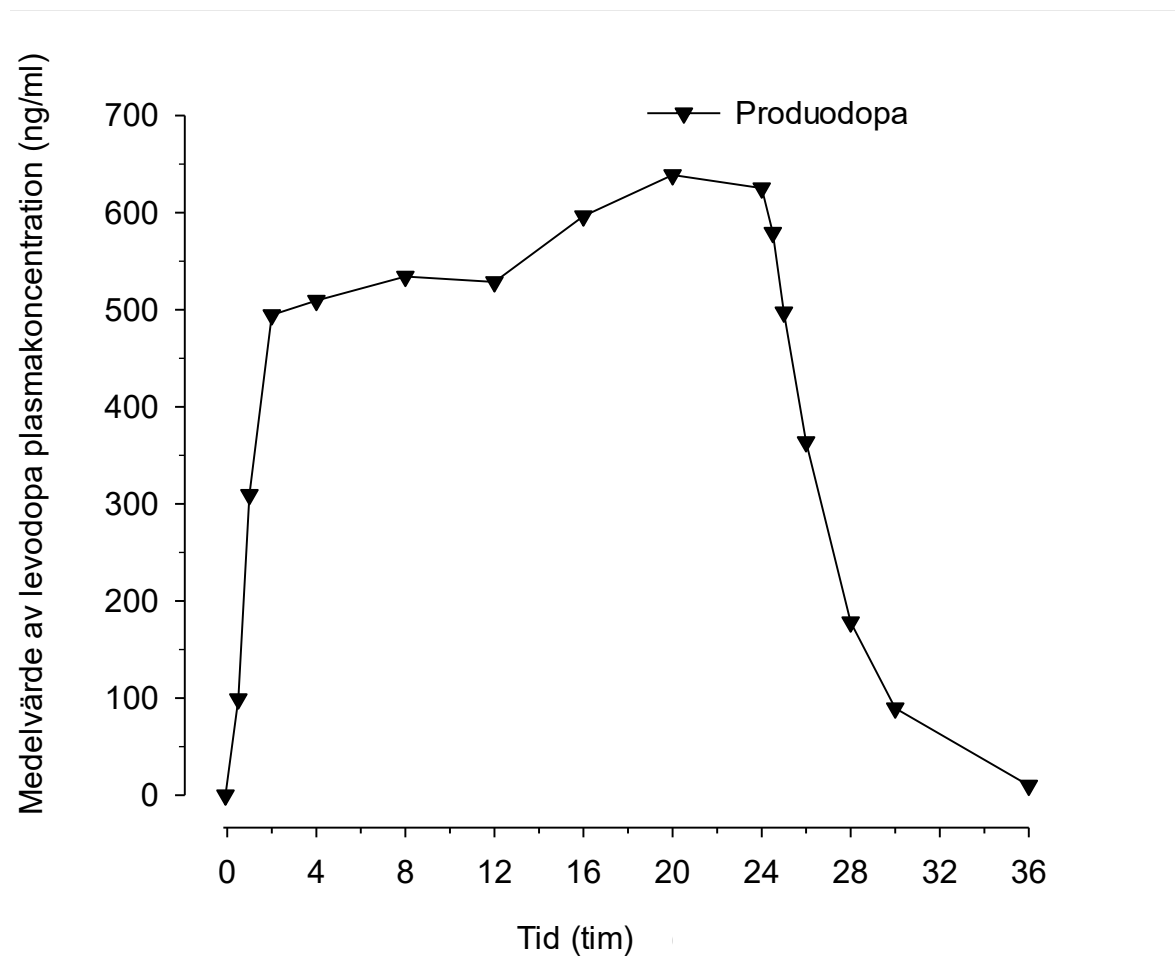
En öppen, randomiserad fas III-multicenterstudie genomfördes för att utvärdera effekten av intestinal Duodopagel på dyskinesi jämfört med optimerad medicinsk behandling (OMT) under 12 veckor hos 61 patienter. Studiepopulationen var levodopakänsliga patienter med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas och med motoriska fluktuationer trots OMT och total UDysRS-poäng (Unified Dyskinesia Rating Scale) på  $\geq 30$  vid baslinjen. Förändringen från baslinjen till vecka 12 av den totala UDysRS-poängen (primärt effektmått) visade en statistiskt signifikant skillnad i minsta kvadratiska medelvärde (-15,05,  $P < 0,0001$ ) till fördel för gruppen med Duodopabehandling jämfört med OMT-gruppen. Analys av sekundära effektmått, med hjälp av en testprocedur med fast ordningsföljd, visade statistiskt signifikanta resultat till fördel för Duodopa jämfört med OMT avseende "on-tid" utan besvärande dyskinesier enligt noteringar i Parkinson's Disease Diary, Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ-8) Summary Index, Clinical Global Impression Change-poäng (CGI-C) och UPDRS del II-poäng, och för "off-tid" enligt noteringar i Parkinson's Disease Diary. UPDRS del III-poängen uppfyllde inte statistisk signifikans.

#### Studier med Produodopa

Produodopa är en prodrug-kombination av levodopa/karbidopa-monofosfat (i förhållandet 20:1) i en lösning avsedd för kontinuerlig subkutan infusion 24 timmar om dygnet. Subkutan Produodopaadministrering och intestinal Duodopaadministrering har visat sig ha jämförbara  $C_{max}$ - och AUC-parametrar för levodopa, vilket ger stöd för en jämförbar effektprofil. Studien visade på stabil levodopaexponering med fluktuationsvärden på 0,262 och 0,404 för Produodopa respektive Duodopa.

Efter administrering av Produodopa till friska försökspersoner uppnås steady state för levodopa snabbt, vanligtvis inom 2 timmar, och bibehålls under infusionsperioden. Figur 1 nedan visar exponeringen för levodopa efter 24 timmars administrering av Produodopa.

**Figur 1. Medel Levodopaexponering efter 24-timmarsinfusion av Produodopa**



Resultat från ytterligare en farmakokinetisk jämförbarhetsstudie visade att exponeringen för levodopa var jämförbar mellan Produodopa och Duodopa när båda administrerades under en 24-timmarsperiod.

En dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad multicenter fas III-studie med dubbel-dummy-upplägg genomfördes för att bedöma effekten av Produodopa hos patienter med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas under 12 veckor. Totalt 145 patienter randomiserades i förhållandet 1:1 och 141 patienter fick antingen kontinuerlig subkutan administrering av Produodopa 24 timmar/dygn plus orala placebokapslar (N = 74), eller kontinuerlig subkutan administrering av placebolösning 24 timmar/dygn plus orala överkapslade karbidopa-levodopa-tabletter med snabb frisättning (N = 67).

Studiepopulationen var patienter med levodopakänslig Parkinsons sjukdom vars motoriska fluktuationer var otillräckligt kontrollerade med deras nuvarande medicinering och som hade minst 2,5 timmars "off-tid" per dygn enligt noteringar i Parkinson's Disease Diary.

Produodopa visade statistiskt signifikanta förbättringar från baslinjen till vecka 12 i "on-tid" utan besvärande dyskinesi och "off-tid" jämfört med gruppen som fick oral karbidopa/levodopa med snabb frisättning (tabell 7). Andra sekundära effektmått, motoriska upplevelser i det dagliga livet, akinesi på morgonen, sömn, och indikatorer på livskvalitet uppnådde inte statistisk signifikans baserat på den hierarkiska testföljden.

**Tabell 7. Förändring av primära och viktiga sekundära effektmått från baslinjen till endpoint**

Behandlingsgrupp	N	Baslinje Medel (SD)	Förändring från	LS-medel förändring	LS-medel skillnad	P-värde (95 % konfidensintervall)
------------------	---	---------------------	-----------------	---------------------	-------------------	-----------------------------------

			<b>baslinje till endpoint Medel (SD)</b>			
<b>Primärt effektmått</b>						
”On-tid” utan besvärande dyskinesi (timmar) <sup>a</sup>						
Oral karbidopa-levodopa med snabb frisättning <sup>b</sup>	67	9,49 (2,62)	0,85 (3,46)	0,97		
Produodopa	73	9,20 (2,42)	3,36 (3,62)	2,72	1,75	0,0083 (0,46; 3,05)
<b>Sekundärt effektmått</b>						
”Off-tid” (timmar) <sup>a</sup>						
Oral karbidopa-levodopa med snabb frisättning <sup>b</sup>	67	5,91 (1,88)	-0,93 (3,31)	-0,96		
Produodopa	73	6,34 (2,27)	-3,41 (3,76)	-2,75	-1,79	0,0054 (-3,03; -0,54)
SD = standardavvikelse.						
<sup>a</sup> Rapporterad med Parkinson’s Disease Diary.						
<sup>b</sup> Orala karbidopa/levodopa-tabletter med snabb frisättning.						

Totalt 110 patienter slutförde studien. Under den dubbelblinda behandlingsperioden avbröt 7,5 % (N = 5) av patienterna i gruppen som fick oral karbidopa-levodopa med snabb frisättning, respektive 35,1 % (N = 26) i gruppen som fick Produodopa behandlingen i förtid. Biverkningar var den vanligaste anledningen till behandlingsavbrott i Produodopa-gruppen 18,9 % (N = 14). En av de 74 patienterna i Produodopa-gruppen uteslöts från analysen eftersom patienten inte hade giltiga baslinjedata för effektmodellen (N = 73 i tabell 7). En J2R-sensitivitetsanalys genomfördes också för att utvärdera analysresultaten under mer konservativa förutsättningar. Resultaten av J2R-sensitivitetsanalysen överensstämde med resultaten av huvudanalysen.

En öppen, enarmad fas III-studie genomfördes för att utvärdera säkerheten och tolerabiliteten för 24 timmars daglig exponering av kontinuerlig subkutan infusion av Produodopa under 52 veckor hos 244 patienter. Studiepopulationen var levodopa-känsliga patienter med Parkinsons sjukdom vars motoriska symtom inte kontrollerades tillräckligt med nuvarande behandling som hade minst 2,5 timmars ”off-tid” per dag enligt noteringar i Parkinson’s Disease Diary. Totalt 137 patienter slutförde studien. De vanligaste anledningarna till behandlingsavbrott var biverkningar (26 %) och återkallat samtycke (16 %). Biverkningar som rapporterades för ≥ 10 % av patienterna var biverkningar vid infusionsstället, hallucinationer, fall, ångest och yrsel. De vanligaste biverkningarna av Produodopa var biverkningar vid infusionsstället som var icke-allvarliga, milda eller måttliga i svårighetsgrad och upphörde. Sammanfattningen av säkerhetsprofilen för Produodopa från denna studie finns i avsnitt 4.8 (se avsnitt 4.8, Biverkningar).

#### Pediatrisk population

Säkerheten för Produodopa hos patienter under 18 år har inte fastställts och läkemedlet rekommenderas inte till patienter under 18 år.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Produodopa administreras subkutant och absorberas snabbt och omvandlas till levodopa och karbidopa. I en fas I-studie på friska försökspersoner påvisades levodopa och karbidopa i plasma inom 30 minuter på det första farmakokinetiska provtagningsstället. Hos de flesta försökspersoner uppnåddes en stabil koncentration av Produodopa inom 2h efter laddningsdos följt av kontinuerlig infusion.

För att bestämma absorptionen av Produodopa på olika subkutana ställen fick friska försökspersoner Produodopa administrerat i buken, armen och låret i en cross-over-studie (3 armar). Farmakokinetisk analys från denna studie visade att de tre ställena har nästan identisk exponering för levodopa och karbidopa, vilket tyder på att absorption av Produodopa är likartad på de olika infusionsställena.

Produodopa kringgår tarmsystemet, så mat förändrar inte absorptionen av eller exponeringen för levodopa/karbidopa.

### Distribution

Levodopas distributionsvolym är relativt liten. Fördelningskoefficienten för levodopa mellan erythrocyter och plasma är ungefär 1. Levodopa har försumbar plasmaproteinbindning (< 10 %). Levodopa transporteras in i hjärnan via transportmekanismen för stora neutrala aminosyror.

Karbidopa är till cirka 36 % bundet till plasmaproteiner. Karbidopa passerar inte blod-hjärnbarriären. Både foslevodopa och foskarbidopa har låg bindning till plasmaproteiner (24–26 %).

### Metabolism och eliminering

Foslevodopa/foskarbidopa-prodrugs omvandlas snabbt av alkaliska fosfataser till levodopa och karbidopa. Levodopa metaboliseras huvudsakligen av enzymerna AAAD (aromatiskt aminosyradekarboxylas) och COMT. Andra metabolismvägar är transaminering och oxidation. Dekarboxyleringen av levodopa till dopamin av AAAD är den huvudsakliga enzymatiska nedbrytningsvägen när inga enzymhämmare administreras samtidigt. Vid O-metylering av levodopa av COMT bildas 3-O-metyldopa. Vid administrering tillsammans med karbidopa är halveringstiden för eliminering av levodopa cirka 1,5 timmar.

Karbidopa metaboliseras till två huvudsakliga metaboliter ( $\alpha$ -metyl-3-metoxi-4-hydroxifenylpropionsyra och  $\alpha$ -metyl-3,4-dihydroxifenylpropionsyra). Dessa två metaboliter elimineras primärt via urinen oförändrade eller som glukuronidkonjugat. Oförändrad karbidopa står för 30 % av den totala exkretionen i urin. Halveringstiden för karbidopa är cirka 2 timmar.

### Särskilda populationer

Produodopa är avsett att användas av patienter med Parkinsons sjukdom som redan står på en stabil dos oral levodopa. Produodopadosen optimeras när patienterna påbörjar behandlingen.

#### Äldre

Effekten av ålder på levodopafarmakokinetiken efter Produodopainfusion har inte utvärderats specifikt. Studier med levodopa tyder på en måttlig minskning av levodopaclearance med stigande ålder.

#### Nedsatt njur- eller leverfunktion

Farmakokinetiken för Produodopa hos personer med nedsatt njur- och/eller leverfunktion har inte fastställts.



Det förväntade dagliga fosforintaget av den högsta föreslagna kliniska dosen av foslevodopa/foskarbidopa (6 000/300 mg/dag av foslevodopa/foskarbidopa) är cirka 700 mg, vilket är avsevärt mindre än USA:s National Academy of Sciences övre gräns för dagligt referensintag på 3 000 mg/dag. Det finns emellertid inga farmakokinetiska data eller säkerhetsdata för Produodopa hos patienter med kronisk njursvikt (ESRD) i behov av dialys. Försiktighet ska iaktas hos patienter med kronisk njursvikt (ESRD) med dialys som behöver behandling med Produodopa på grund av njurarnas nedsatta förmåga att eliminera fosfat.

#### Kroppsvikt

Effekten av kroppsvikt på farmakokinetiken efter Produodopainfusion har inte utvärderats specifikt. Tidigare studier av levodopa har visat att vikt ökar distributionsvolymen och kan sänka exponeringen för levodopa.

#### Kön eller etnicitet

Efter administrering av Produodopa var exponeringen för levodopa/karbidopa hos både japanska och hankinesiska försökspersoner jämförbara med den hos kaukasiska försökspersoner.

Effekten av kön på farmakokinetiken efter Produodopainfusion har inte utvärderats specifikt. Effekten av kön på farmakokinetiken för levodopa har utvärderats och studier tyder på att det inte finns någon kliniskt betydelsefull könsrelaterad skillnad i exponeringen för levodopa. Efter dosering av Produodopa var exponeringen för levodopa högre hos kvinnor när man tog hänsyn till kroppsvikten med cirka 18 % baserat på AUC.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Pre-kliniska data baserad på studier med avseende på säkerhet, farmakologi, toxicitetsstudier med upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I reproduktionstoxikologiska studier har både levodopa och kombinationen levodopa/karbidopa orsakat visceral- och skelettdeformationer hos kaniner.

Hydrazin är en nedbrytningsprodukt av foskarbidopa. I djurstudier har hydrazin uppvisat anmärkningsvärd systemisk toxicitet, särskilt genom inandning. Enligt dessa studier är hydrazin hepatotoxiskt, har CNS-toxicitet (vilket dock inte har beskrivits efter oral behandling) och är genotoxiskt samt cancerframkallande (se även avsnitt 4.4).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid 10 N (för pH-justering)  
Saltsyra, koncentrerad (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

Öppnad: 20 månader.

Öppnad: Använd omedelbart. Produkten ska användas inom 24 timmar efter att den har överförts från injektionsflaskan till sprutan.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Flaskorna kan gå sönder.

Kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30 °C) under en enstaka period på högst 28 dagar. När injektionsflaskan har förvarats i rumstemperatur får den inte återföras till kylskåpet. Anteckna datumet när Produodopa tas ut ur kylskåpet på den avsedda platsen på kartongen.

Förvaringsanvisningar för när läkemedlet har öppnats finns i avsnitt 6.3.

Läkemedlet ska ha rumstemperatur innan det infunderas. Om injektionsflaskan är kyld ska den tas ut ur kylskåpet och tillåtas stå i rumstemperatur i 30 minuter utan direkt solljus. Om läkemedlet är kyld får det inte värmas upp (i injektionsflaskan eller sprutan) på något annat sätt än att tillåtas värmas upp i rumstemperatur. Det får exempelvis inte värmas upp i en mikrovågsugn eller i varmt vatten.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Total mängd på 10 ml i en genomskinlig, färglös injektionsflaska av typ I-glas med en grå gummipropp, aluminiumförsegling, och turkost snäpplock av plast, kartong med 7 injektionsflaskor.

Sterila infusionskomponenter för engångsbruk (spruta, infusionsset och flaskadapter) som är godkända för användning tillhandahålls separat.

Vyafuserpumpen tillhandahålls separat.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Injektionsflaskorna är endast för engångsbruk. Hela innehållet i en injektionsflaska ska överföras till en spruta inför administrering. Späd inte lösningen och fyll inte någon annan lösning i sprutan. Kassera injektionsflaskan efter överföringen av läkemedlet till sprutan.

Återanvänd inte en öppnad injektionsflaska.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Kassera injektionsflaskan om den inte har använts under perioden på 28 dagar i rumstemperatur.

Kassera sprutan och eventuellt oanvänt läkemedel i sprutan när läkemedlet har varit i sprutan i 24 timmar. Använd inte läkemedel från samma injektionsflaska eller samma spruta längre än 24 timmar.

En översikt av bruksanvisningen finns i bipacksedeln.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AbbVie Oy  
Lokvägen 11 T 132  
00520 Helsingfors  
Finland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

39796

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 28.10.2022

Datum för den senaste förnyelsen:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

17.11.2023