

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Produodopa 240 mg/ml + 12 mg/ml raztopina za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 240 mg foslevodope in 12 mg foskarbidope.

10 ml vsebuje 2400 mg foslevodope in 120 mg foskarbidope.

Foslevodopa in foskarbidopa sta predzdravili, ki ustrezata približno 170 mg levodope in 9 mg karbidope na 1 ml.

#### Pomožna snov z znanim učinkom

Zdravilo Produodopa vsebuje približno 1,84 mmol (42,4 mg) natrija na mililiter.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje (infuzija)

Zdravilo Produodopa je bistra do rahlo opalescentna raztopina v stekleni viali. Raztopina ne sme vsebovati delcev. Zdravilo Produodopa je lahko brezbarvno do rumeno ali rjavo in ima lahko vijoličen ali rdeč odtenek. Razlike v barvi so pričakovane in ne vplivajo na kakovost zdravila. Raztopina lahko postane temnejša, ko je zamašek vial preboden ali ko je raztopina v brizgi.

Vrednost pH je približno 7,4. Osmolalnost je približno 2200 do 2500 mOsmol/kg, lahko pa znaša vse do 2700 mOsmol/kg.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje napredovale Parkinsonove bolezni, ki se odziva na levodopo in jo spremljajo huda motorična nihanja ter hiperkinezija ali diskinezija, v primerih, ko razpoložljive kombinacije zdravil za Parkinsonovo bolezen ne prinesejo zadovoljivega uspeha.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Zdravilo Produodopa se daje v obliki neprekinjene subkutane infuzije 24 ur na dan.

Priporočena začetna hitrost infuzije zdravila Produodopa se določi s pretvorbo vnosa levodope podnevi v odmerke, enakovredne odmerkom levodope (LE – levodopa equivalents), katerih vrednost se nato ustrezno poveča, da se upošteva 24-urno dajanje (glejte „Začetek zdravljenja“). Odmerek se lahko prilagodi tako, da se doseže klinični odziv, ki maksimizira funkcijski čas „vklopa“ ter minimizira število in trajanje epizod „izklopa“ in „vklopa“ s težavno diskinezijo. Največji priporočeni dnevni odmerek foslevodope je 6000 mg (oziroma 25 ml zdravila Produodopa na dan, kar ustreza približno 4260 mg levodope na dan).

Zdravilo Produodopa nadomesti zdravila, ki vsebujejo levodopo, in zaviralce katehol-O-metiltransferaze (KOMT). Po potrebi se lahko sočasno jemljejo zdravila za Parkinsonovo bolezen iz drugih skupin.

#### Začetek zdravljenja

Bolniki, izbrani za zdravljenje z zdravilom Produodopa, morajo biti sposobni razumeti in uporabljati dostavni sistem, bodisi sami bodisi s pomočjo negovalca.

Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Produodopa in po potrebi tudi pozneje poučiti o pravilni uporabi zdravila Produodopa in dostavnega sistema (glejte „Način uporabe“).

Za začetek zdravljenja z zdravilom Produodopa so potrebni trije koraki.

- 1. korak: Izračun LE na podlagi zdravil, ki vsebujejo levodopo in jih bolnik uporablja, ko je buden.
- 2. korak: Določitev hitrosti infuzije zdravila Produodopa na uro.
- 3. korak: Določitev volumna polnilnega odmerka.

1. korak: Izračun LE na podlagi zdravil, ki vsebujejo levodopo in jih bolnik uporablja, ko je buden.

Količine levodope iz vseh oblik zdravil, ki vsebujejo levodopo in jih bolnik uporablja, ko je buden (običajno 16 ur/dan), je treba pretvoriti v LE z uporabo ustreznega množitelja odmerka iz preglednice 1 in jih nato sešteti. Za ta izračun upoštevajte samo levodopo in zaviralce KOMT. V izračun ne smete vključiti levodope za rešilno zdravljenje ali katerega koli drugega zdravila ali zdravljenja za Parkinsonovo bolezen, vključno z zdravili, ki jih bolnik prejema, ko ni buden (npr. odmerkov ponoči). Če bolnik v obdobju 24 ur vzame kateri koli zaviralec KOMT, je ne glede na odmerek zaviralca KOMT treba pri vsoti LE upoštevati korekcijski faktor, ki je naveden v preglednici 1.

#### **Preglednica 1. Izračun odmerkov, enakovrednih odmerkom levodope (LE)**

| Oblika levodope                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Množitelj odmerka |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| S takojšnjim sproščanjem, vključno z enteralno suspenzijo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>1</b>          |
| S podaljšanim sproščanjem ali nadzorovanim sproščanjem <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>0,75</b>       |
| V primeru uporabe katerega koli zaviralca KOMT zgornjo vsoto izračunanih LE pomnožite z <b>1,33<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |
| <sup>a</sup> Levodopa, ki jo vsebujejo oblike s kombinacijo LD/KD/zaviralec KOMT, se šteje za obliko s takojšnjim sproščanjem in jo morate dodati k LE iz vseh drugih virov levodope, preden vsoto pomnožite s korekcijskim faktorjem za zaviralce KOMT (kar pomeni, da korekcijskega faktorja za KOMT ne smete uporabiti pri posameznem LE).<br>KD = karbidopa; LD = levodopa; KOMT = katehol-O-metiltransferaza; LE = odmerki, enakovredni odmerkom levodope (levodopa equivalents). |                   |

2. korak: Določitev hitrosti infuzije zdravila Produodopa na uro.

Za priporočene začetne hitrosti infuzije na podlagi LE, izračunanih v 1. koraku, glejte preglednico 2.

Hitrost infuzije zdravila Produodopa na uro v preglednici 2 temelji na bolnikovem vnosu LE v običajnih 16 urah budnosti (LE<sub>16</sub>).

Če so LE, določeni v 1. koraku, temeljili na času budnosti, ki je bil daljši ali krajši od 16 ur, je treba LE prilagoditi 16-urnemu obdobju. Prilagoditev 16-urnemu obdobju izvedete tako, da LE, izračunane v 1. koraku, delite s številom ur, ko je bolnik običajno buden, in nato to vrednost pomnožite s 16. Nato

glejte priporočene začetne hitrosti infuzije zdravila Produodopa v preglednici 2. Druga možnost je, da izračunate začetno hitrost infuzije na uro po formuli, navedeni pod preglednico 2, kjer je X število ur na dan, ko je bolnik buden.

Hitrost infuzije na uro, določeno v tem koraku, je treba pri nastavitvi črpalke vnesti kot osnovno hitrost infuzije (za podrobnosti glejte navodila za uporabo črpalke).

**Preglednica 2. Priporočena začetna hitrost infuzije zdravila Produodopa na uro**

| <b>LE<sub>16</sub> (LE, izračunan na podlagi vseh peroralnih zdravil, ki vsebujejo LD, vzetih v 16 urah budnosti (mg))</b> | <b>Priporočena začetna hitrost 24-urne infuzije zdravila Produodopa na uro (ml/h)<sup>a</sup></b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 400                                                                                                                      | 0,15                                                                                              |
| 400–499                                                                                                                    | 0,15–0,17                                                                                         |
| 500–599                                                                                                                    | 0,17–0,20                                                                                         |
| 600–699                                                                                                                    | 0,20–0,24                                                                                         |
| 700–799                                                                                                                    | 0,24–0,27                                                                                         |
| 800–899                                                                                                                    | 0,27–0,30                                                                                         |
| 900–999                                                                                                                    | 0,30–0,34                                                                                         |
| 1000–1099                                                                                                                  | 0,34–0,37                                                                                         |
| 1100–1199                                                                                                                  | 0,37–0,40                                                                                         |
| 1200–1299                                                                                                                  | 0,40–0,44                                                                                         |
| 1300–1399                                                                                                                  | 0,44–0,47                                                                                         |
| 1400–1499                                                                                                                  | 0,47–0,51                                                                                         |
| 1500–1599                                                                                                                  | 0,51–0,54                                                                                         |
| 1600–1699                                                                                                                  | 0,54–0,57                                                                                         |
| 1700–1799                                                                                                                  | 0,57–0,61                                                                                         |
| 1800–1899                                                                                                                  | 0,61–0,64                                                                                         |
| 1900–1999                                                                                                                  | 0,64–0,68                                                                                         |
| 2000–2099                                                                                                                  | 0,68–0,71                                                                                         |
| 2100–2199                                                                                                                  | 0,71–0,74                                                                                         |
| 2200–2299                                                                                                                  | 0,74–0,78                                                                                         |
| 2300–2399                                                                                                                  | 0,78–0,81                                                                                         |
| 2400–2499                                                                                                                  | 0,81–0,84                                                                                         |
| 2500–2599                                                                                                                  | 0,84–0,88                                                                                         |
| 2600–2699                                                                                                                  | 0,88–0,91                                                                                         |
| 2700–2799                                                                                                                  | 0,91–0,94                                                                                         |
| 2800–2899                                                                                                                  | 0,94–0,98                                                                                         |
| 2900–2999                                                                                                                  | 0,98–1,01                                                                                         |

| LE <sub>16</sub> (LE, izračunan na podlagi vseh peroralnih zdravil, ki vsebujejo LD, vzetih v 16 urah budnosti (mg))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Priporočena začetna hitrost 24-urne infuzije zdravila Produodopa na uro (ml/h) <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3000–3099                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1,01–1,04                                                                                   |
| > 3100                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1,04                                                                                        |
| <sup>a</sup> Hitrost infuzije na uro se lahko izračuna po spodaj navedeni formuli, pri kateri je X število ur, ko je bolnik buden, ki se je uporabilo pri določanju LE (npr. v zgornji preglednici je X = 16).<br><br>Hitrost infuzije na uro (ml/uro) = $[(LE \cdot 0,92 \cdot 1,41) / 240] / X$<br><br>Predpostavke, uporabljene pri določanju „priporočene začetne hitrosti infuzije zdravila Produodopa na uro“:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• skupni dnevni LE v 16 urah se povečajo za 50 %, da se upošteva 24-urno odmerjanje;</li> <li>• biološka uporabnost subkutano uporabljene foslevodope je 8 % večja kot biološka uporabnost enteralno absorbirane levodope;</li> <li>• razmerje med molekulskima masama foslevodope in levodope je 1,41 : 1;</li> <li>• 1 mililiter zdravila Produodopa vsebuje 240 mg foslevodope in 12 mg foskarbidope;</li> <li>• večina bolnikov s Parkinsonovo boleznijo se zdravi s peroralnimi zdravili proti Parkinsonovi bolezni v času, ko so budni (običajno obdobje zdravljenja traja 16 ur/dan); ko se izračuna količina foslevodope, ki je potrebna v obdobju 16 ur, se deli z 240 mg, da se določi število mililitrov, potrebnih v obdobju 16 ur, ki se nato deli s 16 urami, da se določi hitrost infuzije na uro.</li> </ul> LE = odmerki, enakovredni odmerkom levodope (levodopa equivalents); LD = levodopa. |                                                                                             |

### 3. korak: Določitev volumna polnilnega odmerka.

Polnilni odmerek se lahko uporabi tik pred začetkom neprekinjene infuzije, da se hitro doseže nadzor nad simptomi, kadar se zdravljenje z zdravilom Produodopa začne v stanju „izklopa“ (ali če je bila črpalka izklopljena več kot 3 ure). Polnilni odmerki se lahko dajejo s črpalko ali z uporabo peroralnih tablet s takojšnjim sproščanjem, ki vsebujejo kombinacijo karbidope in levodope.

V preglednici 3 sta navedena priporočeni volumen polnilnega odmerka (ml) zdravila Produodopa, ki ga je treba nastaviti na črpalki (za podrobnosti glejte navodila za uporabo črpalke), in ustrezna količina levodope s takojšnjim sproščanjem (mg), ne glede na sočasni periferni zaviralec DOPA-dekarboksilaze (npr. karbidopa, benserazid).

#### Preglednica 3. Določitev volumna zdravila Produodopa, priporočenega za polnilni odmerek

| Priporočeni volumen polnilnega odmerka (ml), ki ga je treba nastaviti na črpalki                                                                                                    | Približna ustrezna količina levodope (mg) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 0,6                                                                                                                                                                                 | 100                                       |
| 0,9–1,2                                                                                                                                                                             | 150–200                                   |
| 1,5–1,8                                                                                                                                                                             | 250–300                                   |
| 2,0                                                                                                                                                                                 | 350                                       |
| 0,1 ml zdravila Produodopa vsebuje 24 mg foslevodope (kar ustreza približno 17 mg levodope). Črpalka lahko dostavi polnilni odmerek od 0,1 ml do največ 3,0 ml v korakih po 0,1 ml. |                                           |

#### Optimizacija in vzdrževanje

Zdravstveni delavec lahko prilagodi začetno hitrost infuzije na uro, da se pri bolniku doseže optimalni klinični odziv. To hitrost infuzije na uro je treba neprekinjeno uporabljati v obdobju 24-urne dnevne infuzije. Po želji lahko zdravstveni delavec nastavi in omogoči še 2 alternativni hitrosti infuzije na uro

(nizko/visoko). Vse hitrosti infuzije je mogoče prilagajati v korakih po 0,01 ml/uro (kar ustreza približno 1,7 mg levodope/uro), ne smejo pa preseči 1,04 ml/uro (oziroma približno 4260 mg levodope na dan [6000 mg foslevodope na dan]). V črpalko je integriran varen dostop do konfiguracije odmerka, kar bolnikom onemogoča spreminjanje vnaprej nastavljenih hitrosti pretoka ali funkcije dodatnega odmerka.

Zdravilo Produodopa se po presoji zdravstvenega delavca lahko jemlje samo ali sočasno z drugimi zdravili za Parkinsonovo bolezen, če je to potrebno. Med infuzijo zdravila Produodopa je lahko smiselno zmanjšanje odmerka drugih sočasnih zdravil za Parkinsonovo bolezen, ki mu sledi prilagoditev odmerjanja zdravila Produodopa. Sočasne uporabe zdravila Produodopa z drugimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, ali zdravili, ki pomembno vplivajo na ravni dopamina v sinapsah (na primer zaviralci KOMT), niso preučevali.

#### Alternativna hitrost pretoka

Črpalka omogoča tudi nastavitve 2 alternativnih hitrosti infuzije, ki jih lahko uporabi bolnik (nizka/visoka). Alternativne hitrosti infuzije mora omogočiti in vnaprej nastaviti zdravstveni delavec, bolniki pa jih lahko uporabijo, kadar pride do sprememb v funkcionalnih potrebah, na primer za zmanjšanje odmerka ponoči ali povečanje odmerka pri dolgotrajnejši intenzivni telesni dejavnosti (za podrobnosti glejte navodila za uporabo črpalke).

#### Dodatni odmerki

Če zdravstveni delavec to omogoči, si lahko bolniki dajo dodatni odmerek za obvladovanje akutnih simptomov „izklopa“, ki se pojavijo med neprekinjeno infuzijo. Volumen dodatnega odmerka lahko izberejo med 5 možnostmi (glejte preglednico 4). Funkcija dodatnega odmerka je omejena na največ 1 dodatni odmerek na uro. Če bolnik v obdobju zdravljenja 24 ur/dan uporabi 5 ali več dodatnih odmerkov, je treba razmisliti o reviziji osnovne hitrosti infuzije. Možnost izbire te funkcije in najkrajši čas, ki mora preteči med dodatnimi odmerki, določi zdravstveni delavec in bolnik tega ne more spremeniti (za podrobnosti o nastavitvi funkcije dodatnega odmerka glejte navodila za uporabo črpalke).

#### **Preglednica 4. Možnost dodatnega odmerka zdravila Produodopa**

| Volumen odmerka zdravila Produodopa (ml) | Odmerki, enakovredni odmerkom levodope (mg) |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 0,10                                     | 17                                          |
| 0,15                                     | 25,5                                        |
| 0,20                                     | 34                                          |
| 0,25                                     | 42,5                                        |
| 0,30                                     | 51                                          |

#### Način uporabe

Zdravilo Produodopa se daje subkutano, najbolje v trebuh, pri čemer se je treba izogibati predelu 5 cm okrog popka. Pri pripravi in dajanju zdravila uporabljajte aseptično tehniko. Komplet za infuzijo (kanila) je lahko pri neprekinjeni infuziji zdravila nameščen največ 3 dni. Najmanj vsake 3 dni zamenjajte mesto za infuzijo in uporabite nov komplet za infuzijo. Priporočljivo je, da so nova mesta za infuzijo najmanj 2,5 cm oddaljena od mest, uporabljenih v predhodnih 12 dneh. Zdravilo Produodopa se ne sme infundirati v predele, ki so občutljivi, podpluti, pordeli ali trdi na otip. Za dajanje zdravila Produodopa se lahko uporablja samo črpalka Vyafuser (za podrobnosti glejte navodila za uporabo črpalke) skupaj s sterilnimi sestavnimi deli za infuzijo za enkratno uporabo (brizga, komplet za infuzijo in adapter za vialo), ki so primerni za uporabo. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Produodopa in po potrebi tudi pozneje poučiti o pravilni uporabi zdravila Produodopa in dostavnega sistema (črpalke, viala z raztopino, adapterja za vialo, brizge, kompleta za infuzijo, pribora za nošenje, polnljive baterije in polnilnika).

V navzkrižni študiji farmakokinetike je dajanje zdravila Produodopa v roko in stegno povzročilo skoraj enako izpostavljenost kot dajanje v trebuh (glejte poglavje 5.2 „Absorpcija“). Dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila pri dajanju v roko in stegno niso preučevali.

Zdravilo je treba shranjevati in z njim ravnati, kot je opisano v poglavju 6.4 „Posebna navodila za shranjevanje“. Viale z zdravilom so samo za enkratno uporabo. Po prenosu vsebine vial v brizgo je treba vsebino brizge dati v 24 urah. Uporabljene vial z zdravilom in brizge je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi. Brizge je treba zavreči v skladu z navodili zdravstvenega delavca, tudi če je v njih ostalo še nekaj zdravila (glejte poglavje 6.6 „Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje“).

#### Prekinitev zdravljenja

Nenadni prekinitvi zdravljenja ali hitremu zmanjšanju odmerka zdravila Produodopa brez uvedbe drugega dopaminergičnega zdravila se je običajno treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z zdravilom Produodopa se lahko brez dodatnih ukrepov prekine za kratek čas, na primer, ko se bolnik prha. Če je prekinitev daljša od 1 ure, je treba uporabiti nov komplet za infuzijo (cevke in kanilo) ter izbrati drugo mesto za infuzijo. Če je bila infuzija prekinjena za več kot 3 ure, si lahko bolnik tudi infundira polnilni odmerek, da hitro znova vzpostavi nadzor nad simptomi, če je zdravstveni delavec omogočil to možnost.

Če se zdravljenje z zdravilom Produodopa prekine za dlje časa (> 24 ur) ali trajno prekine, mora zdravstveni delavec izbrati drugo ustrezno dopaminergično zdravilo (npr. peroralno kombinacijo levodope in karbidope). Zdravljenje z zdravilom Produodopa se lahko nadaljuje kadar koli v skladu z navodili za začetek zdravljenja z zdravilom Produodopa (glejte poglavje 4.2 „Začetek zdravljenja“).

#### Posebne populacije

Farmakokinetike zdravila Produodopa niso preučevali pri nobeni posebni populaciji. Zdravilo Produodopa je namenjeno uporabi pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki že prejemajo stabilni odmerek peroralne levodope. Razlike v izpostavljenosti ne veljajo za klinično pomembne, saj se zdravljenje z zdravilom Produodopa optimizira, ko bolniki začnejo zdravljenje. Zato ni pričakovati, da bi učinki sospremenljivk vplivali na klinično učinkovitost ali varnost. Za več informacij o farmakokinetiki levodope in karbidope pri posebnih populacijah glejte poglavje 5.2.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Produodopa je kontraindicirano pri bolnikih s:

- preobčutljivostjo na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- glavkomom zaprtega zakotja;
- hudim srčnim popuščanjem;
- akutno možgansko kapjo;
- hudimi motnjami srčnega ritma;
- neselektivni zaviralci MAO oz. selektivni zaviralci MAO tipa A so kontraindicirani za uporabo sočasno z zdravilom Produodopa. Z jemanjem teh zaviralcev je treba prenehati vsaj dva tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Produodopa. Zdravilo Produodopa se lahko uporablja sočasno s takimi odmerki zaviralcev MAO s selektivnostjo za MAO tipa B (npr. selegilin HCl), kot jih je priporočil proizvajalec (glejte poglavje 4.5);
- stanji, pri katerih so kontraindicirani adrenergiki, npr. feokromocitomom, hipertiroidizmom in Cushingovim sindromom.

Ker lahko levodopa aktivira maligni melanom, se zdravilo Produodopa ne sme uporabljati pri bolnikih s sumljivimi nediagnosticiranimi kožnimi lezijami ali z melanomom v preteklosti.

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Posebna opozorila in previdnostni ukrepi za zdravilo Produodopa

Več opozoril in previdnostnih ukrepov v nadaljevanju je generičnih za levodopo in zato tudi za zdravilo Produodopa.

- Zdravilo Produodopa ni priporočljivo za zdravljenje ekstrapiramidnih reakcij, povzročenih z zdravili.
- Zdravljenje z zdravilom Produodopa je treba previdno uporabljati pri bolnikih s hudimi srčno-žilnimi boleznimi, hudimi boleznimi pljuč, bronhialno astmo, boleznimi ledvic ali jeter, endokrinimi boleznimi ali anamnezo peptične ulkusne bolezni ali konvulzij.
- Med obdobjem uvodnega prilagajanja odmerka je treba pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta, ki imajo rezidualne atrijske nodalne ali ventrikularne motnje srčnega ritma, posebno pazljivo spremljati delovanje srca.
- Vse bolnike, ki dobivajo zdravilo Produodopa, je treba natančno spremljati, da bi odkrili pojav duševnih sprememb, depresije s samomorilnimi težnjami in drugih resnih duševnih sprememb. Bolnike, ki imajo ali so kdaj v preteklosti imeli psihozo, je treba zdraviti previdno. Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, vključno z zdravilom Produodopa, se lahko pogosteje pojavljajo halucinacije. Če se pojavijo taki simptomi, je priporočljivo pretehtati zdravljenje.
- Sočasna uporaba antipsihotikov, ki blokirajo dopaminske receptorje, zlasti uporaba antagonistov receptorjev D2, zahteva previdnost. Bolnika je treba natančno opazovati, da bi ugotovili zmanjšanje antiparkinsonskega učinka ali poslabšanje parkinsonskih simptomov (glejte poglavje 4.5).
- Bolnike, ki imajo kroničen glavkom odprtega zakotja, je mogoče zdraviti z zdravilom Produodopa, vendar mora biti zdravljenje previdno ter je dovoljeno le, če je očesni tlak dobro urejen, bolnik pa deležen natančnega spremljanja sprememb očesnega tlaka med zdravljenjem.
- Zdravilo Produodopa lahko izzove ortostatsko hipotenzijo. Ob hkratni uporabi drugih zdravil, ki lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo, je zato zdravilo Produodopa treba uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5).
- Levodopa je pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo povezana z zaspanostjo in epizodami nenadnega nastopa spanja; v primeru vožnje ali upravljanja strojev je zato potrebna previdnost (glejte poglavje 4.7).
- Po nenadni prekinitvi antiparkinsonskih zdravil je opisan skupek simptomov, podoben malignemu nevroleptičnemu sindromu, vključno z mišično togostjo, zvišano telesno temperaturo, duševnimi spremembami (npr. agitiranost, zmedenost, koma) in zvišanjem serumske kreatin-fosfokinaze. Redko so pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo opažali sekundarno rabdomiolizo po malignem nevroleptičnem sindromu ali hude diskinezije. V primeru nenadnega zmanjšanja odmerka ali prekinitve levodope/karbidope je treba bolnike zato natančno opazovati, še posebno, če dobivajo antipsihotična zdravila. V povezavi z zdravilom Produodopa niso poročali ne o malignem nevroleptičnem sindromu ne o rabdomiolizi.
- Bolnike je treba redno spremljati glede razvoja motenj kontrole impulzov. Starše in skrbnike je treba seznaniti s tem, da se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, vključno z zdravilom Produodopa, pojavijo spremembe v obnašanju, ki so simptomi motnje kontrole impulzov, vključno s patološkim igranjem na srečo, povečanim libidom in hiperseksualnostjo, kompulzivnim zapravljanjem in nakupovanjem, prenajedanjem in kompulzivnim hranjenjem. Če se pojavijo taki simptomi, je priporočljivo pretehtati zdravljenje.
- Epidemiološke študije so pokazale, da imajo bolniki s Parkinsonovo boleznijo večje tveganje za razvoj melanoma kot splošna populacija. Ni znano, ali je opaženo povečano tveganje zaradi Parkinsonove bolezni ali drugih dejavnikov, kot so zdravila, ki so uporabljena za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Zato se bolnikom in zdravnikom svetuje redno spremljanje glede melanomov med uporabo zdravila Produodopa za katero koli indikacijo. Idealni bi bili

periodični pregledi kože, izvedeni s strani ustrezno kvalificiranih posameznikov (npr. dermatologov).

- Sindrom motene regulacije dopamina (DDS – dopamine dysregulation syndrome) je zasvojenost, ki povzroča prekomerno uporabo zdravila, opažena pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z levodopo/karbidopo. Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike in negovalce opozoriti na morebitno tveganje za razvoj DDS.
- Za preprečitev diskinezije, povzročene z levodopo, utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka zdravila Produodopa.
- Med dolgotrajnejšim zdravljenjem z zdravilom Produodopa je priporočljivo redno nadziranje delovanja jeter, ledvic, hematopoetskega in kardiovaskularnega sistema.
- Zdravilo Produodopa vsebuje hidrazin, razgradni produkt foskarbidope, ki je lahko genotoksičen in verjetno kancerogen. Mediani dnevni odmerek zdravila Produodopa je približno 2541 mg foslevodope na dan in 127 mg foskarbidope na dan. Največji priporočeni dnevni odmerek je 6000 mg foslevodope in 300 mg foskarbidope. To vključuje hidrazin do mediane izpostavljenosti 0,2 mg/dan in z največjo izpostavljenostjo 0,5 mg/dan. Klinični pomen te izpostavljenosti hidrazinu ni znan.
- Slabša sposobnost za ravnanje z dostavnim sistemom lahko povzroči zaplete. V takšnem primeru mora bolniku pomagati negovalec (npr. medicinska sestra ali bližnji sorodnik).
- Nenadno ali postopno slabšanje bradikinezije lahko nakazuje oviro v pripomočku (ki ima lahko različne vzroke) in ga je treba razjasniti.
- Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravili, ki vsebujejo levodopo/karbidopo, so poročali o polinevropatiji. Pred začetkom zdravljenja, nato pa periodično, bolnike ocenite glede polinevropatije v anamnezi ali njenih znakov in znanih dejavnikov tveganja.
- Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Produodopa, so poročali o neželenih učinkih na mestu infundiranja (glejte poglavje 4.8). Za zmanjšanje tveganja se priporočata upoštevanje aseptičnih tehnik med uporabo zdravila in pogosto menjavanje mest za infuzijo. V kliničnih študijah so se pri nekaj bolnikih, ki so poročali o reakcijah na mestu infundiranja, pojavile tudi okužbe na mestu infundiranja. Zato se priporoča skrbno spremljanje glede resnih reakcij na mestu infundiranja in okužb na mestu infundiranja.

#### Zdravilo Produodopa vsebuje natrij

Zdravilo Produodopa vsebuje 42,4 mg (približno 1,84 mmol) natrija na mililiter, kar je enako 2,1 % največjega dnevnega vnosa natrija s hrano, ki ga priporoča SZO. Največji dnevni odmerek tega zdravila vsebuje 54 % največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO.

Zdravilo Produodopa vsebuje veliko količino natrija. To je treba upoštevati zlasti pri bolnikih na dieti z majhnim vnosom soli.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Produodopa niso izvedli. Naslednja medsebojna delovanja so znana od generičnih kombinacij levodope/karbidope.

Previdnost je potrebna med sočasno uporabo zdravila Produodopa z naslednjimi zdravili:

##### Antihipertenzivi

Ko so k zdravljenju bolnikov, ki so že prejeli antihipertenzive, dodali kombinacije levodope in zaviralca dekarboksilaze, se je pojavila simptomatska posturalna hipotenzija. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka antihipertenziva.

##### Antidepresivi

Opisani so redki primeri neželenih reakcij, vključno s hipertenzijo in diskinezijo, ki so nastale zaradi sočasne uporabe tricikličnih antidepresivov (npr. amoksapina in trimipramina) in pripravkov levodope/karbidope.

#### Zaviralci KOMT (npr. tolkapon, entakapon, opikapon)

Sočasna uporaba zaviralcev KOMT (katehol-O-metiltransferaze) in zdravila Produodopa lahko poveča biološko uporabnost levodope. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka zdravila Produodopa.

#### Druga zdravila

Antagonisti dopaminskih receptorjev (nekateri antipsihotiki, npr. fenotiazini, butirofenoni in risperidon, ter antiemetiki, npr. metoklopramid), benzodiazepini, izoniazid, fenitoin in papaverin lahko zmanjšajo terapevtski učinek levodope. Bolnike, ki hkrati z zdravilom Produodopa uporabljajo takšna zdravila, je treba natančno spremljati, da bi ugotovili slabšanje terapevtskega odziva.

Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Produodopa, so kontraindicirani zaviralci MAO, razen zaviralcev, selektivnih za MAO tipa B (npr. selegilinijev klorid). Odmerek zdravila Produodopa je morda treba zmanjšati, ko se doda zaviralec MAO, selektiven za tip B.

Sočasna uporaba selegilina in levodope/karbidope je bila povezana z resno ortostatsko hipotenzijo.

Amantadin deluje sinergistično z levodopo in lahko poveča njene neželene učinke. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka zdravila Produodopa.

Simpatikomimetiki (npr. adrenergiki, ki med drugim vključujejo salbutamol, fenilefrin, izoproterenol in dobutamin) lahko povečajo neželene kardiovaskularne učinke levodope.

Ugotovljeno je bilo, da bi foskarbidopa lahko inducirala CYP1A2 *in vitro*. Pri predpisovanju zdravila Produodopa v kombinaciji z občutljivimi substrati CYP1A2 (npr. fluvoksaminom, klopazinom, kofeinom, teofilinom, duloksetinom in melatoninom) je potrebna previdnost. Kliničnih študij medsebojnega delovanja za oceno kliničnega pomena te ugotovitve niso izvedli.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Produodopa pri nosečnicah ni. Študije levodope in karbidope na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Produodopa ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, v kolikor koristi za mater ne odtehtajo možnih tveganj za plod.

### Dojenje

Levodopa in morda presnovki levodope se izločajo v materino mleko. Obstajajo dokazi o zavrtju laktacije med zdravljenjem z levodopo.

Ni znano, ali se karbidopa ali njeni presnovki izločajo v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje karbidope v mleko.

Podatki o učinku zdravila Produodopa ali njegovih presnovkov na dojene novorojenčke/otroke so nezadostni. Med zdravljenjem z zdravilom Produodopa je treba prenehati z dojenjem.

### Plodnost

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah, ki so prejemale levodopo/karbidopo, niso opazili vpliva na plodnost.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Produodopa ima lahko pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Levodopa in karbidopa lahko povzročita omotico in ortostatsko hipotenzijo. Zato je med vožnjo in upravljanjem strojev potrebna previdnost. Če bolnik med zdravljenjem z zdravilom Produodopa doživlja zaspanost in/ali epizode nenadnega nastopa spanja, ne sme voziti in opravljati dejavnosti, pri katerih bi sebe ali druge izpostavil nevarnosti za resne poškodbe ali smrtni nevarnosti (npr. upravljanje strojev). Dovoljene so šele, ko ponavljanje takšnih epizod in zaspanost izgineta (glejte tudi poglavje 4.4).

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 10\%$ ), o katerih so poročali v vseh študijah 3. faze pri bolnikih, izpostavljenih zdravilu Produodopa, so bili neželeni učinki na mestu infundiranja (eritem na mestu infundiranja, celulitis na mestu infundiranja, nodul na mestu infundiranja, bolečina na mestu infundiranja, edem na mestu infundiranja, reakcija na mestu infundiranja in okužba na mestu infundiranja), halucinacije, padec in anksioznost.

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali v vseh študijah 3. faze pri bolnikih, izpostavljenih zdravilu Produodopa (379 bolnikov s skupno izpostavljenostjo 414,3 oseb-let, 230 preiskovancev, izpostavljenih za  $\geq 6$  mesecev, 204 preiskovancev, izpostavljenih za  $\geq 12$  mesecev) ali podatki o uporabi zdravila Duodopa intestinalni gel in temeljijo na pogostnostih, ki so jih opazili med zdravljenjem, ne glede na pripisano vzročnost, so navedeni v preglednici 5 po organskih sistemih po MedDRA. Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ) ali zelo redki ( $< 1/10\,000$ ).

##### **Preglednica 5. Seznam neželenih učinkov**

| Organski sistem                      | Pogostnost           | Neželeni učinki                                                                              |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni    | zelo pogosti         | celulitis na mestu infundiranja<br>okužba na mestu infundiranja<br>okužbe sečil <sup>b</sup> |
|                                      | pogosti <sup>a</sup> | absces na mestu infundiranja                                                                 |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | pogosti              | anemija <sup>b</sup>                                                                         |
|                                      | občasni              | levkopenija <sup>b</sup><br>trombocitopenija <sup>b</sup>                                    |
| Bolezni imunskega sistema            | neznana pogostnost   | anafilaktična reakcija <sup>b,e</sup>                                                        |
| Presnovne in prehranske motnje       | pogosti              | zmanjšan apetit                                                                              |

| <b>Organski sistem</b>                                  | <b>Pogostnost</b> | <b>Neželeni učinki</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Psihiatrične motnje                                     | zelo pogosti      | anksioznost<br>depresija<br>halucinacije <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                         | pogosti           | nenormalne sanje <sup>b</sup><br>agitacija <sup>b</sup><br>zmedenost<br>blodnja<br>motnja kontrole impulzov<br>nespečnost<br>paranoja<br>psihotična motnja<br>napadi spanja <sup>b</sup><br>motnje spanja <sup>b</sup><br>samomorilne misli                                          |
|                                                         | občasni           | storjen samomor <sup>b</sup><br>demenca <sup>b</sup><br>dezorientiranost <sup>b</sup><br>sindrom motene regulacije dopamina<br>evforično razpoloženje <sup>b</sup><br>strah <sup>b</sup><br>povečan libido <sup>b</sup><br>(nočna) mora <sup>b</sup><br>poskus samomora <sup>b</sup> |
|                                                         | redki             | nenormalno mišljenje <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Bolezni živčevja                                        | pogosti           | kognitivna motnja<br>omotica<br>posturalna omotica<br>diskinezija<br>distonija<br>glavobol<br>hipoestezija<br>pojav „vklop izklop“<br>parestezija<br>polinevropatija <sup>d</sup><br>somnia<br>sinkopa<br>tresenje <sup>b</sup>                                                      |
|                                                         | občasni           | ataksija <sup>b</sup><br>konvulzije <sup>b</sup><br>motnje hoje <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                         |
| Očesne bolezni                                          | občasni           | glavkom zaprtega zakotja <sup>b</sup><br>blefarospazem <sup>b</sup><br>diplopija <sup>b</sup><br>optična ishemična nevropatija <sup>b</sup><br>zamegljen vid <sup>b</sup>                                                                                                            |
| Srčne bolezni                                           | pogosti           | nereden srčni utrip <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                         | občasni           | palpitacije                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Žilne bolezni                                           | pogosti           | hipertenzija<br>hipotenzija<br>ortostatska hipotenzija                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                         | občasni           | flebitis <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | pogosti           | dispneja<br>bolečina v ustih in žrelu <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                         | občasni           | disfonija <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Organski sistem                                       | Pogostnost   | Neželeni učinki                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni prebavil                                      | redki        | nenormalno dihanje <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                         |
|                                                       | pogosti      | napihnjen trebuh <sup>b</sup><br>bolečina v trebuhu<br>zaprtje<br>driska<br>suha usta<br>disgevizija <sup>b</sup><br>dispepsija <sup>b</sup><br>disfagija <sup>b</sup><br>flatulenca <sup>b</sup><br>navzea<br>bruhanje |
|                                                       | občasni      | hipersekrecija slin <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                        |
|                                                       | redki        | bruksizem <sup>b</sup><br>sprememba barve slin <sup>b</sup><br>glosodinija <sup>b</sup><br>kolcanje <sup>b</sup>                                                                                                        |
| Bolezni kože in podkožja                              | pogosti      | kontaktni dermatitis <sup>b</sup><br>hiperhidroza <sup>b</sup><br>srbenje<br>izpuščaj                                                                                                                                   |
|                                                       | občasni      | alopecija <sup>b</sup><br>eritem <sup>b</sup><br>urtikarija <sup>b</sup>                                                                                                                                                |
|                                                       | redki        | sprememba barve znoja <sup>b</sup><br>maligni melanom <sup>b</sup>                                                                                                                                                      |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | pogosti      | mišični spazmi<br>bolečina v vratu <sup>b</sup>                                                                                                                                                                         |
| Bolezni sečil                                         | pogosti      | urinska inkontinenca<br>zastoj urina                                                                                                                                                                                    |
|                                                       | občasni      | kromaturija <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                |
|                                                       | redki        | priapizem <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | zelo pogosti | eritem na mestu infundiranja<br>reakcija na mestu infundiranja<br>nodul na mestu infundiranja<br>edem na mestu infundiranja<br>bolečina na mestu infundiranja                                                           |

| Organski sistem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Pogostnost           | Neželeni učinki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | pogosti <sup>a</sup> | astenija<br>utrujenost<br>modrice na mestu infundiranja<br>eksfoliacija na mestu infundiranja<br>ekstravazacija na mestu infundiranja<br>hematom na mestu infundiranja<br>krvavitev na mestu infundiranja<br>induracija na mestu infundiranja<br>vnetje na mestu infundiranja<br>draženje na mestu infundiranja<br>zatrddlina na mestu infundiranja<br>papula na mestu infundiranja<br>srbenje na mestu infundiranja<br>izpuščaj na mestu infundiranja<br>otekanje na mestu infundiranja<br>splošno slabo počutje<br>periferni edem<br>bolečina <sup>b</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | občasni              | bolečina v prsnem košu <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Preiskave                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | pogosti              | zvišana raven aminokislin (zvišana metilmalonska kislina) <sup>b</sup><br>zvišana raven homocisteina v krvi <sup>b</sup><br>znižanje ravni vitamina B6<br>pomanjkanje vitamina B12 <sup>b</sup><br>zmanjšanje telesne mase<br>zvečanje telesne mase <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | zelo pogosti         | padec                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <sup>a</sup> Pogosti neželeni učinki, ki spadajo med neželene učinke na mestu infundiranja, so vključeni, če je bila njihova pogostnost $\geq 2\%$ .<br><sup>b</sup> Te neželene učinke so opazili pri uporabi zdravila Duodopa intestinalni gel in so bili povezani z zdravilom. Vendar pa teh učinkov niso imeli za neželene učinke zdravila Produodopa.<br><sup>c</sup> Halucinacije vključujejo halucinacije, vidne halucinacije, slušne halucinacije, vohalne halucinacije, taktilne halucinacije in mešane halucinacije.<br><sup>d</sup> Polinevropatija vključuje periferno nevropatijo, polinevropatijo, zmanjšan čut za vibracije, periferno senzorično nevropatijo, senzorične motnje in izgubo senzorike.<br><sup>e</sup> Na podlagi podatkov po prihodu zdravila na trg. |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

#### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Dogodki na mestu infundiranja

V študijah 3. faze so bili najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravilom Produodopa, reakcije na mestu infundiranja 77,6 % (N = 294) in okužbe na mestu infundiranja 41,4 % (N = 157). Pri uporabi zdravila Produodopa v kliničnih študijah so opazili neželene učinke na mestu infundiranja, vključno z reakcijami in okužbami na mestu infundiranja, ki jih pogosto opazajo pri subkutanih infuzijah. Neželeni učinki na mestu infundiranja večinoma niso bili resni, ampak so bili blagi ali zmerni in so izzveneli spontano ali po zdravljenju, na primer z antibiotiki in/ali incizijo in drenažo. Pri treh preiskovancih z okužbami na mestu infundiranja je prišlo do zapleta, in sicer sepse, zaradi katere je bila potrebna hospitalizacija. Bolnike spremljajte glede pojava kakršnih koli kožnih sprememb na mestu infundiranja, ki bi lahko kazale na morebitno okužbo, na primer rdečine, ki jo spremljajo

toplota, otekanje in bolečina ter spremeni barvo, ko pritisnete nanjo. Pri uporabi tega zdravila je treba upoštevati aseptične tehnike in v primeru, da opazite te kožne spremembe, razmisliti o menjavanju mesta infundiranja in kompleta za infuzijo pogosteje kot vsak 3. dan. Priporočljivo je, da so nova mesta za infuzijo najmanj 2,5 cm oddaljena od mest, uporabljenih v predhodnih 12 dneh.

*Laboratorijske vrednosti:* Med zdravljenjem z levodopo/karbidopo so bile opisane naslednje laboratorijske nepravilnosti, ki jih je zato treba upoštevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Produodopa: zvišanje sečninskega dušika, alkalne fosfataze, S-AST, S-ALT, LDH, bilirubina, krvnega sladkorja, kreatinina, sečne kisline in pozitiven Coombsov test ter znižanje hemoglobina in hematokrita. Poročali so o levkocitih, bakterijah in krvi v urinu. Levodopa/karbidopa (in tako torej tudi zdravilo Produodopa) lahko povzroči lažno pozitiven izvid ketonov v urinu, testiranih s testnim lističem; ta reakcija se s prevretjem vzorca urina ne spremeni. Ob uporabi metod z glukozno oksidazo se lahko pojavijo lažno negativni rezultati glikozurije.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: + 386 (0) 8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Produodopa je treba infuzijo nemudoma prekiniti. Zdravljenje akutnega prevelikega odmerjanja zdravila Produodopa je enako kot zdravljenje akutnega prevelikega odmerjanja levodope. Vendar pa piridoksin ne vpliva na odpravo učinkov zdravila Produodopa. Uporabiti je treba elektrokardiografski nadzor in bolnika natančno spremljati glede motenj srčnega ritma; če je potrebno, je treba uporabiti ustrezno antiaritmčno zdravljenje. Bolnike je treba spremljati tudi glede hipotenzije. Upoštevati je treba možnost, da je bolnik skupaj z zdravilom Produodopa vzel še druga zdravila.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, foslevodopa in zaviralec dekarboksilaze, oznaka ATC: N04BA07

#### Mehanizem delovanja

Produodopa (foslevodopa/foskarbidopa) 240 mg/12 mg na mililiter raztopina za infundiranje je kombinacija predzdravil levodopa monofosfata in karbidopa monofosfata (razmerje 20 : 1) v obliki raztopine za neprekinjeno subkutano infuzijo 24 ur/dan pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, ki s trenutnimi zdravili ni ustrezno nadzorovana. Foslevodopa in foskarbidopa se *in-vivo* pretvorita v levodopo in karbidopo. Levodopa po dekarboksilaciji v dopamin v možganih ublaži simptome Parkinsonove bolezni. Karbidopa, ki ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, zavira zunajmožgansko dekarboksilacijo levodope v dopamin, tako da ostane več levodope za prenos v možgane in pretvorbo v dopamin.

## Farmakodinamični učinki

Dokazali so, da subkutana uporaba zdravila Produodopa in intestinalna uporaba zdravila Duodopa povzročita primerljive vrednosti  $C_{\max}$  in AUC ter primerljivo stopnjo nihanja, kar potrjuje primerljiv profil učinkovitosti. Zdravilo Produodopa z zagotavljanjem enakih koncentracij levodope kot zdravilo Duodopa zmanjša motorična nihanja in podaljša čas „vklopa“ pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, ki se odzivajo na levodopo. Motorična nihanja ter hiperkinezija oz. diskinezija se zmanjšajo, ker se plazemske koncentracije levodope vzdržujejo v stanju ravnovesja znotraj individualnega terapevtskega okna. Terapevtski učinek na motorične simptome (stanje „vklopa“) se pojavi že prvi dan zdravljenja.

## Klinična učinkovitost in varnost

Študije z zdravilom Duodopa v obliki intestinalnega gela

Učinkovitost zdravila Duodopa intestinalni gel je bila potrjena v dveh identično načrtovanih 12-tedenskih, randomiziranih, dvojno slepih, dvojno zakritih, aktivno kontroliranih, multicentričnih študijah faze 3 s paralelnimi skupinami, ki sta ocenjevali učinkovitost, varnost in prenašanje zdravila Duodopa intestinalni gel v primerjavi s tabletami levodope/karbidope 100/25 mg. Študiji sta bili izvedeni pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, ki so bili odzivni na levodopo in so imeli stalna motorična nihanja kljub optimiziranemu zdravljenju s peroralno levodopo/karbidopo in drugimi razpoložljivimi zdravili za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Skupno sta vključevali 71 bolnikov. Rezultati teh dveh študij so bili združeni in izvedena je bila ena analiza.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti, sprememba v normaliziranem času „izklopa“ (od začetka do konca študije), je temeljil na podatkih „Dnevnika Parkinsonove bolezni“ (Parkinson's Disease Diary) z uporabo zadnjih opažanj, ki so prenesena pokazala statistično značilno razliko v srednji vrednosti po metodi najmanjših kvadratov (LS – least square) v korist skupine, ki se je zdravila z zdravilom Duodopa (preglednica 6).

Rezultati primarnega opazovanega dogodka so bili podprti z analizo ponavljajočih se meritev z uporabo mešanih modelov (MMRM – Mixed Model Repeated Measures), s katero so preverili razliko od začetka do vsakega nadaljnjega obiska v študiji. Ta analiza časa „izklopa“ je pokazala statistično značilno večje izboljšanje v skupini, zdravljeni z zdravilom Duodopa, kot v skupini z aktivno kontrolo v 4. tednu in to izboljšanje je bilo dokazano statistično značilno v 8., 10. in 12. tednu.

To izboljšanje v času „izklopa“ je bilo povezano s statistično značilno razliko v srednji vrednosti po metodi najmanjših kvadratov od začetka študije pri povprečnem dnevnem normaliziranem času „vklopa“ brez težavne diskinezije med skupino, zdravljeno z zdravilom Duodopa intestinalni gel, in skupino z aktivno kontrolo, na osnovi podatkov iz „Dnevnika Parkinsonove bolezni“. Začetne vrednosti so zbrali tri dni pred randomizacijo in po 28 dneh standardizacije peroralnega zdravljenja.

**Preglednica 6. Sprememba od začetka do konca študije v času „izklopa“ in v času „vklopa“ brez težavne diskinezije**

| Zdravljena skupina                                                                                                     | Št. | Začetna srednja vrednost (SD) (ure) | Končna srednja vrednost (SD) (ure) | Sprememba srednje vrednosti po metodi najmanjših kvadratov (SE) (ure) | Razlika v srednji vrednosti po metodi najmanjših kvadratov (SE) (ure) | P-vrednost |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Primarne meritve: Čas „izklopa“</b>                                                                                 |     |                                     |                                    |                                                                       |                                                                       |            |
| Aktivna kontrola <sup>a</sup>                                                                                          | 31  | 6,90 (2,06)                         | 4,95 (2,04)                        | -2,14 (0,66)                                                          |                                                                       |            |
| Duodopa intestinalni gel                                                                                               | 35  | 6,32 (1,72)                         | 3,05 (2,52)                        | -4,04 (0,65)                                                          | -1,91 (0,57)                                                          | 0,0015     |
| <b>Ključne sekundarne meritve: Čas „vklopa“ brez težavne diskinezije</b>                                               |     |                                     |                                    |                                                                       |                                                                       |            |
| Aktivna kontrola                                                                                                       | 31  | 8,04 (2,09)                         | 9,92 (2,62)                        | 2,24 (0,76)                                                           |                                                                       |            |
| Duodopa intestinalni gel                                                                                               | 35  | 8,70 (2,01)                         | 11,95 (2,67)                       | 4,11 (0,75)                                                           | 1,86 (0,65)                                                           | 0,0059     |
| SD = standardna deviacija (standard deviation); SE = standardna napaka (standard error)                                |     |                                     |                                    |                                                                       |                                                                       |            |
| <sup>a</sup> . Aktivna kontrola, peroralne tablete levodopa/karbidopa 100/25 mg (tablete Sinemet, obložene s kapsulo). |     |                                     |                                    |                                                                       |                                                                       |            |

Analize drugih sekundarnih opazovanih dogodkov kot meril učinkovitosti v hierarhičnem vrstnem redu testnih postopkov so pokazale statistično značilne rezultate za zdravilo Duodopa intestinalni gel v primerjavi s peroralno levodopo/karbidopo za skupno oceno na vprašalniku o Parkinsonovi bolezni (PDQ-39 – Parkinson’s Disease Questionnaire) (*ocena kakovosti življenja pri Parkinsonovi bolezni*), oceno na lestvici za oceno splošnega kliničnega vtisa – izboljšanja (CGI-I – Clinical Global Impression-Improvement) in oceno na II. delu združene lestvice za oceno Parkinsonove bolezni (UPDRS – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale) (vsakodnevne dejavnosti). Skupne ocene na PDQ-39 so v skupini z zdravilom Duodopa intestinalni gel pokazale zmanjšanje za 10,9 točke od začetka do 12. tedna. Drugi sekundarni opazovani dogodki, ocena na III. delu vprašalnika UPDRS, skupna ocena na 5-stopenjskem vprašalniku EuroQol (EQ-5D – EuroQol 5-dimensions) in skupna ocena na Zaritovem vprašalniku o obremenitvi negovalcev (ZBI – Zarit Burden Interview) niso pokazale statistične značilnosti na osnovi hierarhije testnih postopkov.

Izvedena je bila odprta, multicentrična študija faze 3 z eno skupino za oceno dolgoročne varnosti in prenašanja zdravila Duodopa v obdobju 12 mesecev pri 354 bolnikih. Populacija študije so bili na levodopo odzivni bolniki z napredovalo Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi nihanji kljub optimiziranemu zdravljenju z razpoložljivimi zdravili za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Srednji dnevni normalizirani čas „izklopa“ se je spremenil za –4,44 ure od začetka do konca študije (6,77 ure na začetku in 2,32 ure na koncu študije) z odgovarjajočim povečanjem časa „vklopa“ za 4,8 ure brez težavne diskinezije.

Izvedena je bila odprta, randomizirana, multicentrična študija faze 3 za oceno učinka zdravila Duodopa intestinalni gel na diskinezijo v primerjavi z optimiziranim zdravljenjem (OMT – optimized medical treatment), ki je trajala 12 tednov in vključevala 61 bolnikov. Populacija študije so bili na levodopo odzivni bolniki z napredovalo Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi nihanji, ki jih optimizirano zdravljenje ni zadostno uravnavalo. Poleg tega je bil njihov izhodiščni skupni rezultat na združeni lestvici za oceno diskinezije (UDysRS – Unified Dyskinesia Rating Scale)  $\geq 30$ . Sprememba v skupnem rezultatu na lestvici UDysRS (primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti) od začetka do 12. tedna je pokazala statistično značilno razliko v srednji vrednosti po metodi najmanjših kvadratov ( $-15,05$ ;  $p < 0,0001$ ) v korist skupine, ki se je zdravila z zdravilom Duodopa, v primerjavi s skupino z OMT. Analiza sekundarnih opazovanih dogodkov kot meril učinkovitosti s fiksnim zaporedjem testnih postopkov je pokazala statistično značilne rezultate v korist zdravila Duodopa v primerjavi z OMT za čas „vklopa“ brez težavne diskinezije, merjenega z dnevnikom Parkinsonove bolezni, za skupno oceno na vprašalniku o Parkinsonovi bolezni (PDQ-8 – Parkinson’s Disease Questionnaire-8), oceno spremembe splošnega kliničnega vtisa (CGI-C – Clinical Global Impression

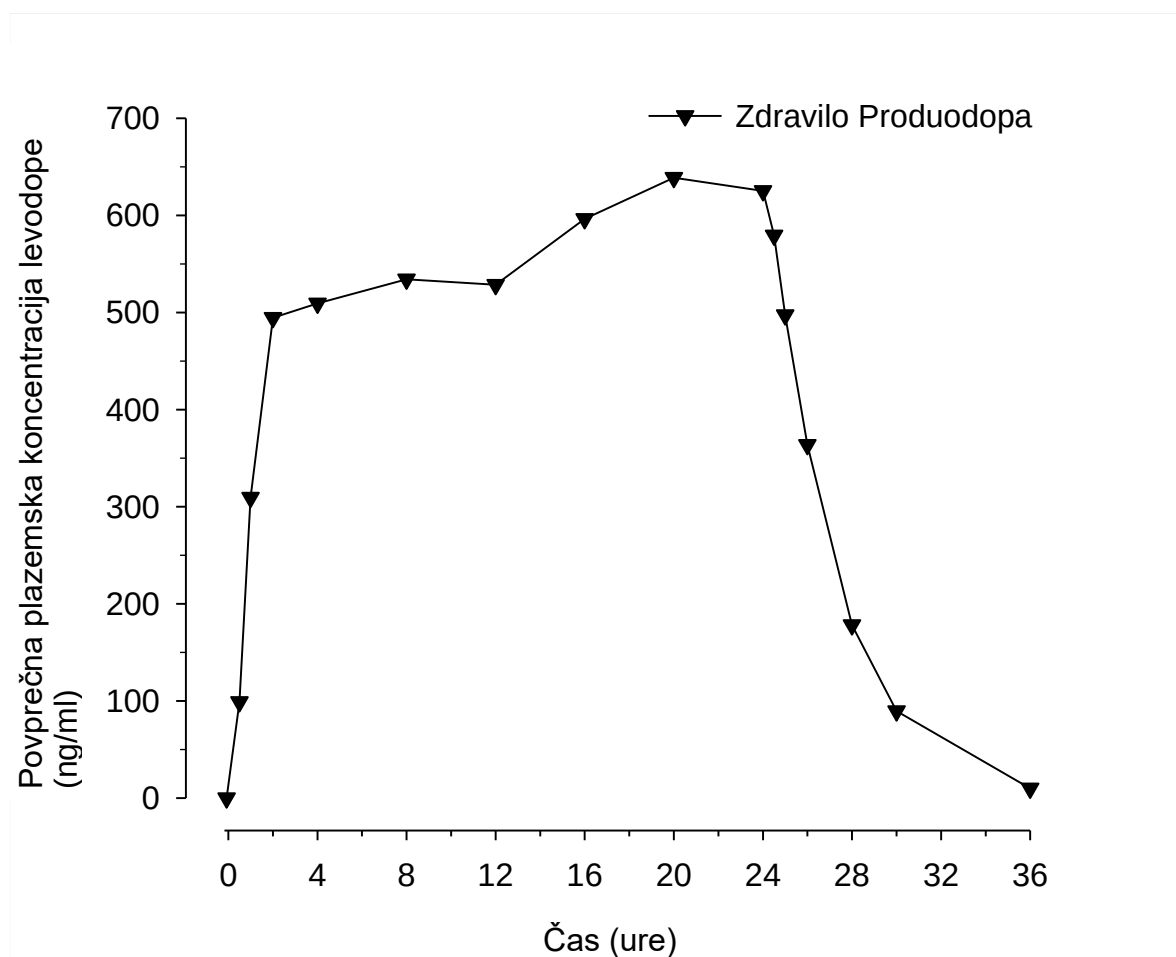
Change), oceno na II. delu vprašalnika UPDRS in za čas „izklopa“, merjenega z dnevnikom Parkinsonove bolezni. Ocene na III. delu vprašalnika UPDRS niso dosegale statistično značilnih vrednosti.

#### Študije z zdravilom Produodopa

Zdravilo Produodopa je kombinacija predzdravil levodopa monofosfata in karbidopa monofosfata (razmerje 20 : 1) v obliki raztopine za neprekinjeno subkutano infuzijo 24 ur/dan. Dokazali so, da subkutana uporaba zdravila Produodopa in intestinalna uporaba zdravila Duodopa povzročita primerljive vrednosti  $C_{max}$  in AUC, kar potrjuje primerljiv profil učinkovitosti. Študija je pokazala stabilno izpostavljenost levodopi z vrednostmi nihanj 0,262 pri zdravilu Produodopa in 0,404 pri zdravilu Duodopa.

Po uporabi zdravila Produodopa pri zdravih prostovoljcih je levodopa hitro, običajno v 2 urah, dosegla stanje dinamičnega ravnovesja, ki se je ohranilo med celotno infuzijo. Slika 1 spodaj prikazuje izpostavljenost levodopi po 24-urni uporabi zdravila Produodopa.

**Slika 1. Povprečna izpostavljenost levodopi po 24-urni infuziji zdravila Produodopa**



Rezultati dodatne študije primerljivosti farmakokinetike so pokazali, da je bila izpostavljenost levodopi po uporabi zdravila Produodopa in zdravila Duodopa primerljiva, kadar so obe zdravili dajali 24 ur.

Dvojno slepo, dvojno prikrito, randomizirano, aktivno kontrolirano, multicentrično študijo 3. faze so opravili za oceno učinka zdravila Produodopa pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo v času 12 tednov. Skupno 145 bolnikov so randomizirali v razmerju 1:1 in 141 bolnikov je prejemalo bodisi 24 ur/dan neprekinjeno subkutano zdravilo Produodopa plus peroralne kapsule placeba (N = 74)

bodisi 24 ur/dan neprekinjeno subkutano raztopino placeba plus peroralne IR tablete karbidope-levodope, obložene s kapsulo (N = 67).

Populacija študije so bili bolniki s Parkinsonovo boleznijo, odzivno na levodopo, pri kateri so njihova trenutna zdravila nezadostno uravnavala njihova motorična nihanja in ki so imeli čas "izklopa" najmanj 2,5 ure na dan, kar so ocenili na podlagi dnevnikov Parkinsonove bolezni.

Zdravilo Produodopa je pokazalo od izhodišča do 12. tedna statistično značilna izboljšanja časa "vklopa" brez težavne diskinezije in časa "izklopa" v primerjavi s skupino s peroralno IR karbidopo-levodopo (preglednica 7). Drugi sekundarni opazovani dogodki, motorične izkušnje v vsakodnevem življenju, jutranja akinezija, spanje in kazalci kvalitete življenja niso bili statistično značilni na podlagi hierarhičnega postopka testiranja.

**Preglednica 7. Sprememba primarnih in ključnih sekundarnih kazalcev od izhodišča do opazovanega dogodka**

| Skupina zdravljenja                                                         | N  | Izhodišče povprečje (SD) | Sprememba od izhodišča do opazovanega dogodka povprečje (SD) | Sprememba srednje vrednosti po metodi najmanjših kvadratov | Razlika v srednji vrednosti po metodi najmanjših kvadratov | Vrednost P (95 % interval zaupanja) |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Primarni kazalec</b>                                                     |    |                          |                                                              |                                                            |                                                            |                                     |
| Čas "vklopa" brez težavne diskinezije (ure) <sup>a</sup>                    |    |                          |                                                              |                                                            |                                                            |                                     |
| Peroralna IR karbidopa-levodopa <sup>b</sup>                                | 67 | 9,49 (2,62)              | 0,85 (3,46)                                                  | 0,97                                                       |                                                            |                                     |
| Zdravilo Produodopa                                                         | 73 | 9,20 (2,42)              | 3,36 (3,62)                                                  | 2,72                                                       | 1,75                                                       | 0,0083 (0,46; 3,05)                 |
| <b>Sekundarni kazalec</b>                                                   |    |                          |                                                              |                                                            |                                                            |                                     |
| Čas "izklopa" (ure) <sup>a</sup>                                            |    |                          |                                                              |                                                            |                                                            |                                     |
| Peroralna IR karbidopa-levodopa <sup>b</sup>                                | 67 | 5,91 (1,88)              | -0,93 (3,31)                                                 | -0,96                                                      |                                                            |                                     |
| Zdravilo Produodopa                                                         | 73 | 6,34 (2,27)              | -3,41 (3,76)                                                 | -2,75                                                      | -1,79                                                      | 0,0054 (-3,03; -0,54)               |
| SD = standardna deviacija.                                                  |    |                          |                                                              |                                                            |                                                            |                                     |
| <sup>a</sup> Merjeno z dnevnikom Parkinsonove bolezni (PD).                 |    |                          |                                                              |                                                            |                                                            |                                     |
| <sup>b</sup> Peroralne tablete karbidope-levodope s takojšnjim sproščanjem. |    |                          |                                                              |                                                            |                                                            |                                     |

Skupno 110 bolnikov je dokončalo študijo. Med obdobjem dvojno slepega zdravljenja je 7,5 % (N = 5) bolnikov v skupini s peroralno IR karbidopo-levodopo in 35,1 % (N = 26) bolnikov v skupini z zdravilom Produodopa predčasno prenehalo sodelovati v študiji. Najpogostejši razlog prekinitve v skupini z zdravilom Produodopa so bili neželeni učinki 18,9 % (N = 14). Eden od 74 bolnikov v skupini z zdravilom Produodopa je bil izključen iz analize, ker bolnik ni imel veljavnih izhodiščnih podatkov za model učinkovitosti (N = 73 v preglednici 7). Opravili so tudi analizo občutljivosti z J2R za oceno rezultatov analize pod bolj konzervativno predpostavko. Rezultati analize občutljivosti z J2R so se skladali z rezultati primarne analize.

Izvedli so odprto študijo faze 3 z eno skupino za oceno varnosti in prenašanja zdravila pri vsakodnevni 24-urni izpostavljenosti neprekinjeni subkutani infuziji zdravila Produodopa, ki je trajala 52 tednov in je vključevala 244 bolnikov. Populacija študije so bili bolniki s Parkinsonovo boleznijo, odzivni na levodopo, pri katerih motorični simptomi s trenutnim zdravljenjem niso bili ustrezno nadzorovani in ki

so bili vsaj 2,5 ure na dan v stanju „izklopa“, kar so ocenili na podlagi dnevnikov Parkinsonove bolezni. Skupno 137 bolnikov je dokončalo študijo. Najpogostejši razlogi za prekinitev so bili neželeni učinki (26 %) in preklic pristanka (16 %). Neželeni učinki, o katerih je poročalo  $\geq 10$  % preiskovancev, so bili dogodki na mestu infundiranja, halucinacije, padci, anksioznost in omotica. Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravilom Produodopa, so bili dogodki na mestu infundiranja, ki niso bili resni, bili so blagi ali zmerno izraženi in so izzveneli. Povzetek varnostnega profila zdravila Produodopa iz te študije je naveden v poglavju 4.8 (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki).

### Pediatrična populacija

Varnost zdravila Produodopa pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni bila dokazana, zato se uporaba zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, ne priporoča.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Zdravilo Produodopa se daje neposredno v subkutani prostor in se hitro absorbira ter pretvori v levodopo in karbidopo. V študiji faze 1 pri zdravih prostovoljcih sta bili po prvem odvzemu farmakokinetičnih vzorcev levodopa in karbidopa v plazmi zaznavni v 30 minutah. Pri večini preiskovancev je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 2 urah, kadar so odmerki zdravila Produodopa dali v obliki polnilnega odmerka, ki mu je sledila neprekinjena infuzija.

V študiji z navzkrižno zasnovjo, ki je vključevala 3 načine zdravljenja, so za oceno absorpcije zdravila Produodopa na različnih subkutanih mestih zdravim prostovoljcem zdravilo Produodopa dali v trebuh, roko in stegno. Farmakokinetična analiza iz te študije je pokazala, da je bila izpostavljenost levodopi in karbidopi po uporabi teh 3 mest skoraj enaka, kar kaže na to, da je absorpcija zdravila Produodopa na različnih subkutanih mestih podobna.

Zdravilo Produodopa obide črevesje, zato hrana ne spremeni absorpcije ali izpostavljenosti levodopi/karbidopi.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve levodope je precej majhen. Razmerje porazdelitve levodope med eritrocite in plazmo je približno 1. Vezava levodope na beljakovine v plazmi je zanemarljiva ( $< 10$  %). Levodopa se prenese v možgane z mehanizmom za prenos velikih nevtrálnih aminokislin.

Karbidopa se veže na beljakovine v plazmi v približno 36 %. Karbidopa ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Tako foslevodopa kot foskarbidopa se v majhnem obsegu vežeta na beljakovine v plazmi (24 %–26 %).

### Biotransformacija in izločanje

Predzdravili foslevodopa in foskarbidopa se z alkalnimi fosfatazami hitro pretvorita v levodopo in karbidopo. Levodopa se v glavnem presnavlja z dekarboksilazo aromatskih aminokislin (AAAD – aromatic amino acid decarboxylase) in encimi KOMT. Drugi presnovni poti sta transaminacija in oksidacija. Dekarboksilacija levodope v dopamin z AAAD je glavna encimska pot, kadar se sočasno ne vnese nobenega encimskega zaviralca. Z O-metilacijo levodope s KOMT nastane 3-O-metildopa. Kadar se vnaša s karbidopo, je razpolovni čas izločanja levodope približno 1,5 ure.

Karbidopa se presnovi v dva glavna presnovka ( $\alpha$ -metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropionsko kislino in  $\alpha$ -metil-3,4-dihidroksifenilpropionsko kislino). Ta dva presnovka se primarno izločata z urinom

nespremenjena ali kot glukuronidna konjugata. Nespremenjena karbidopa predstavlja 30 % celokupnega izločanja z urinom. Razpolovni čas izločanja karbidope je približno 2 uri.

### Posebne populacije

Zdravilo Produodopa je namenjeno uporabi pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki že prejemajo stabilni odmerek peroralne levodope, odmerek zdravila Produodopa pa se optimizira, ko bolniki začnejo zdravljenje.

#### Starejši

Vpliva starosti na farmakokinetiko levodope po infuziji zdravila Produodopa niso posebej ocenjevali. Študije z levodopo kažejo, da se z naraščajočo starostjo rahlo zmanjša očistek levodope.

#### Okvara ledvic ali jeter

Farmakokinetike zdravila Produodopa pri osebah z okvaro ledvic in/ali jeter niso raziskali.

Predvidena dnevna količina fosforja iz največjega priporočenega kliničnega odmerka foslevodope/foskarbidope (6000/300 mg foslevodope/foskarbidope na dan) je približno 700 mg, kar je veliko manj od največjega dnevnega vnosa s hrano, ki ga priporoča Nacionalna akademija znanosti ZDA in znaša 3000 mg/dan. Vendar pa podatkov o farmakokinetiki ali varnosti zdravila Produodopa pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo hemodializo, ni. Zato je pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so na dializi in potrebujejo zdravljenje z zdravilom Produodopa, potrebna previdnost zaradi zmanjšane sposobnosti ledvic za izločanje fosfatov.

#### Telesna masa

Vpliva telesne mase na farmakokinetiko levodope po infuziji zdravila Produodopa niso posebej ocenjevali. Predhodne študije levodope so pokazale, da telesna masa poveča volumen porazdelitve in lahko zmanjša izpostavljenost levodopi.

#### Spol ali rasa

Po uporabi zdravila Produodopa so bile izpostavljenosti karbidopi in levodopi tako pri preiskovancih japonskega kot preiskovancih kitajskega porekla primerljive s tistimi pri belcih.

Vpliva spola na farmakokinetiko po infuziji zdravila Produodopa niso posebej ocenjevali. So pa ocenili vpliv spola na farmakokinetiko levodope in študije so pokazale, da klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti levodopi, povezanih s spolom, ni. Po odmerjanju zdravila Produodopa je bila izpostavljenost levodopi pri ženskah večja za približno 18 % na podlagi AUC, ko so upoštevali telesno maso.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja sta levodopa in kombinacija karbidopa/levodopa povzročili visceralne in skeletne malformacije pri kuncih.

Hidrazin je razgradni produkt foskarbidope. V študijah na živalih je hidrazin pokazal precejšnjo sistemsko toksičnost, zlasti pri inhalacijski izpostavljenosti. Te študije so pokazale, da je hidrazin hepatotoksičen, ima toksične učinke na osrednje živčevje (čeprav to ni opisano po peroralnem zdravljenju), je genotoksičen in kancerogen (glejte tudi poglavje 4.4).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Natrijev hidroksid 10 N (za uravnavanje pH)  
Klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)  
Voda za injekcije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti, zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

## **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprto zdravilo: 20 mesecev.

Po odprtju: uporabite takoj. Ko zdravilo prenesete iz vialo v brizgo, ga morate uporabiti v 24 urah.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini, da preprečite, da bi se razbile.

Zdravilo lahko shranite pri sobni temperaturi do 30 °C za enkratno obdobje do 28 dni. Ko vialo enkrat shranite pri sobni temperaturi, zdravila ne smete dati nazaj v hladilnik. V temu namenjen prostor na ovojni zabeležite datum, ko ste zdravilo Produodopa prvič vzeli iz hladilnika.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

Zdravilo mora biti pred infuzijo ogreto na sobno temperaturo. Če ga imate pred uporabo v hladilniku, morate vialo vzeti iz hladilnika in jo 30 minut pustiti pri sobni temperaturi na mestu, kjer ni neposredne sončne svetlobe. Zdravila, ki ga vzamete iz hladilnika, ne smete segreti (v viali ali brizgi) na noben drug način, razen tako, da ga pustite pri sobni temperaturi. Ne smete ga, na primer, segrevati v mikrovalovni pečici ali vroči vodi.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Skupna količina 10 ml v prozorni, brezbarvni viali iz stekla tipa I, zaprti s sivim gumijastim zamaškom, aluminijasto zaporko in plastičnim zelenkasto modrim snemnim (»flip-off«) pokrovčkom, škatla s 7 vialami.

Sterilni sestavni deli za infuzijo za enkratno uporabo (brizga, komplet za infuzijo in adapter za vialo), ki so primerni za uporabo, so na voljo ločeno.

Črpalka Vyafuser je na voljo ločeno.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Viale so samo za enkratno uporabo. Za dajanje zdravila je treba celotno vsebino vialo prenesti v brizgo. Raztopine ne smete redčiti in brizge ne smete napolniti z nobeno drugo raztopino. Ko zdravilo prenesete v brizgo, vialo zavrzite.

Odprte viale ne smete uporabiti znova.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Če vialo ne uporabite v 28 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo zavrzite.

Brizgo in neuporabljeno zdravilo v brizgi zavržite, če je bilo zdravilo v brizgi 24 ur. Zdravila iz iste vialne ali brizge ne smete uporabljati dlje kot 24 ur.

Pregled navodila za uporabo je vključen v navodilu za uporabo.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.  
Dolenjska cesta 242c  
1000 Ljubljana  
Slovenija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/05/00514/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 3. 10. 2005

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

09. 11. 2023