

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 240 mg foslevodopa och 12 mg foskarbidopa.

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

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

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning (infusion).

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

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

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

Behandlingsstart

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

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

Tre steg är nödvändiga för att påbörja behandling med Produodopa.

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

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

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

Tabell 1. Beräkna levodopaekvivalenter (LE)

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

Steg 2: Fastställ infusionshastigheten per timme för Produodopa.

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

Infusionshastigheten per timme för Produodopa i tabell 2 bygger på en patients LE-intag under en normal vakenperiod på 16 timmar (LE₁₆).

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

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

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

Tabell 2. Föreslagen starthastighet för infusion av Produodopa per timme

LE₁₆ (LE i alla orala LD-innehållande läkemedel som tas under en vakenperiod på 16 timmar (mg))	Föreslagen starthastighet för infusion av Produodopa per timme (ml/tim)^a som administreras under 24 timmar
< 400	0,15
400–499	0,15–0,17
500–599	0,17–0,20
600–699	0,20–0,24
700–799	0,24–0,27
800–899	0,27–0,30
900–999	0,30–0,34
1000–1099	0,34–0,37
1100–1199	0,37–0,40
1200–1299	0,40–0,44
1300–1399	0,44–0,47
1400–1499	0,47–0,51
1500–1599	0,51–0,54
1600–1699	0,54–0,57
1700–1799	0,57–0,61
1800–1899	0,61–0,64
1900–1999	0,64–0,68
2000–2099	0,68–0,71
2100–2199	0,71–0,74
2200–2299	0,74–0,78
2300–2399	0,78–0,81
2400–2499	0,81–0,84
2500–2599	0,84–0,88
2600–2699	0,88–0,91
2700–2799	0,91–0,94
2800–2899	0,94–0,98
2900–2999	0,98–1,01

LE₁₆ (LE i alla orala LD-innehållande läkemedel som tas under en vakenperiod på 16 timmar (mg))	Föreslagen starthastighet för infusion av Produodopa per timme (ml/tim)^a som administreras under 24 timmar
3000–3099	1,01–1,04
> 3 100	1,04

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

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

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

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

LE = levodopaekvivalenter, LD = levodopa.

Steg 3: Fastställ laddningsdosens volym.

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

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

Tabell 3. Bestämma volymen Produodopa som rekommenderas för laddningsdosen

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

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

Optimering och underhåll

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

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

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

Alternativ flödeshastighet

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

Extradoser

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

Tabell 4: Extrados-alternativ för Produodopa

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

Administreringssätt

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

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

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

Behandlingsavbrott

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

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

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

Särskilda populationer

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

4.3 Kontraindikationer

Produodopa är kontraindicerat hos patienter med

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar och försiktighet för Produodopa

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

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

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

Produodopa innehåller natrium

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Antihypertensiva

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

Antidepressiva

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

COMT-hämmare (tolkapon, entakapon och opikapon)

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

Andra läkemedel

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Lista över biverkningar i tabellform

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

Tabell 5. Lista över biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Celluliter vid infusionsstället Infektion vid infusionsstället Urinvägsinfektion ^b
	Vanliga ^a	Abscess vid infusionsstället
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi ^b
	Mindre vanliga	Leukopeni ^b Trombocytopeni ^b
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion ^{b,e}
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
Psykiska tillstånd	Mycket vanliga	Ångest Depression Hallucinationer ^c
	Vanliga	Abnormala drömmar ^b Agitation ^b Förvirringstillstånd Vanföreställningar Impulskontrollstörningar Insomni Paranoia Psykosjukdom Sömnattacker ^b Sömnrubbing ^b Själv-mordstankar
	Mindre vanliga	Fullbordat självmord ^b Demens ^b Desorientering ^b Dopaminergt dysregleringssyndrom Eufori ^b Rädsla ^b Ökad libido ^b Mardrömmar ^b Själv-mordsförsök ^b

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

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Alopeci ^b Erytem ^b Urtikaria ^b
	Sällsynta	Missfärgad svett ^b Malignt melanom ^b
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelkramper Nacksmärta ^b
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urininkontinens Urinretention
	Mindre vanliga	Kromaturi ^b
	Sällsynta	Priapism ^b
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Erytem vid infusionsstället Reaktioner vid infusionsstället Knuta vid infusionsstället Ödem vid infusionsstället Smärta vid infusionsstället
	Vanliga ^a	Asteni Trötthet Kontusioner vid infusionsstället Exfoliation vid infusionsstället Extravasering vid infusionsstället Hematom vid infusionsstället Blödning vid infusionsstället Induration vid infusionsstället Inflammation vid infusionsstället Irritation vid infusionsstället Massa vid infusionsstället Papler vid infusionsstället Klåda vid infusionsstället Utslag vid infusionsstället Svullnad vid infusionsstället Sjukdomskänsla Perifert ödem Smärta ^b
	Mindre vanliga	Bröstsmärta ^b
Undersökningar och provtagningar	Vanliga	Ökad aminosyranivå (ökad metylmalonsyra) ^b Ökad homocysteinnivå i blodet ^b Vitamin B6-brist Vitamin B12-brist ^b Viktninskning Viktökning ^b
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mycket vanliga	Fall
^a Vanliga biverkningar avseende biverkningar vid infusionsstället inkluderades om frekvensen var $\geq 2\%$. ^b De här biverkningarna identifierades med intestinal Duodopagel som läkemedelsrelaterade händelser. De här händelserna ansågs dock inte vara biverkningar för Produodopa. ^c Hallucinationer inkluderar hallucinationer, visuella hallucinationer, hörselhallucinationer, lukthallucinationer, taktila hallucinationer och en kombination av hallucinationer. ^d Polyneuropati inkluderar perifer neuropati, polyneuropati, nedsatt vibrationssinne, perifer sensorisk neuropati, sensoriska störningar och sensorisk förlust. ^e Baserat på data efter marknadsintroduktion.		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar vid infusionsstället

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

Studier med intestinal Duodopa

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

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

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

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

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

Behandlingsgrupp	N	Baslinje medel (SD) (timmar)	Endpoint- medel (SD) (timmar)	LS- medel (SE) förändring (timmar)	LS- medel (SE) skillnad (timmar)	P-värde
Primärt effektmått: "off-tid"						
Aktiv kontroll ^a	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
Intestinal Duodopagel	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
Sekundärt effektmått: "on-tid" utan besvärande dyskinesier						
Aktiv kontroll	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Intestinal Duodopagel	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059
SD = standardavvikelse, SE = standardfel						
^a . Aktiv kontroll, oral levodopa/karbidopa 100/25 mg tabletter (överkapslade Sinemettabletter)						

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

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

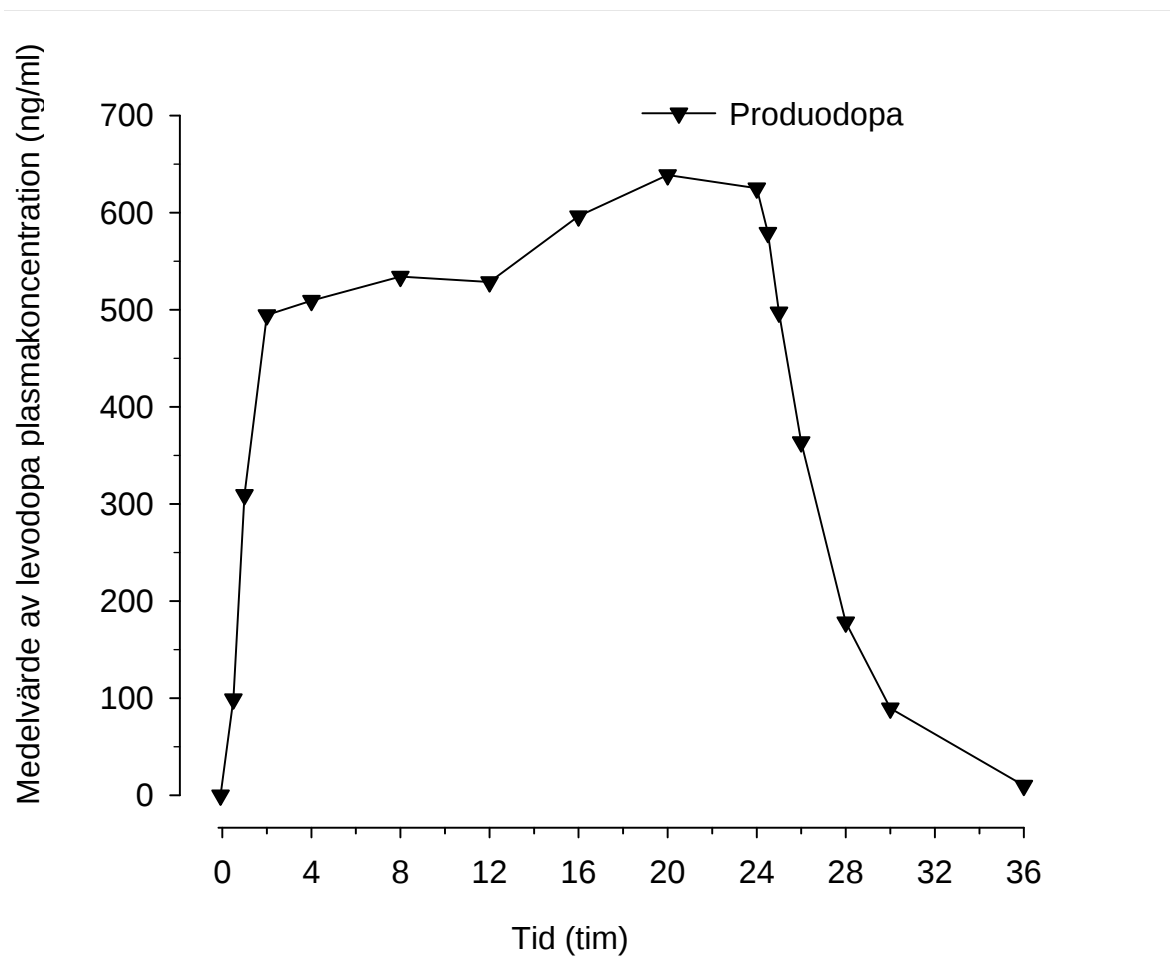
En öppen, randomiserad fas III-multicenterstudie genomfördes för att utvärdera effekten av intestinal Duodopagel på dyskinesi jämfört med optimerad medicinsk behandling (OMT) under 12 veckor hos 61 patienter. Studiepopulationen var levodopakänsliga patienter med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas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

Studier med Produodopa

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

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

Figur 1. Medel Levodopaexponering efter 24-timmarsinfusion av Produodopa



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Produodopa administreras subkutant och absorberas snabbt och omvandlas till levodopa och karbidopa. I en fas I-studie på friska försökspersoner påvisades levodopa och karbidopa i plasma inom

30 minuter på det första farmakokinetiska provtagningsstället. Hos de flesta försökspersoner uppnåddes en stabil koncentration av Produodopa inom 2h efter laddningsdos följt av kontinuerlig infusion.

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

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

Distribution

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

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

Metabolism och eliminering

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

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

Särskilda populationer

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

Äldre

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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

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

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

Kroppsvikt

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

Kön eller etnicitet

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad: 20 månader.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Flaskorna kan gå sönder.

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

Förvaringsanvisningar för när läkemedlet har öppnats finns i avsnitt 6.3.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Vyafuserpumpen tillhandahålls separat.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

Återanvänd inte en öppnad injektionsflaska.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

En översikt av bruksanvisningen finns i bipacksedeln.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie AB
Hagaplan 4
113 68 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62386

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-09-12

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-31