ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20220287
Разрешение №
BG/MA/MP - 73108 / 08-10-2026
Одобрение №

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 240 mg фосленодопа (foslevodopa) и 12 mg фоскарбидопа (foscarbidopa).
10 ml съдържат 2 400 mg фосленодопа и 120 mg фоскарбидопа.

Фосленодопа и фоскарбидопа са предлекарства, еквивалентни на приблизително 170 mg леводопа и 9 mg карбидопа на 1 ml.

Помощно вещество с известно действие

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор (инфузия).

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

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

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

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

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

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

За започване на лечение с Продуодопа са необходими три стъпки.

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

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

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

**Таблица 1. Изчисляване на еквивалентите на леводопа (LE)**

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



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

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

Скоростта на инфузията на час за Продуодопа в Таблица 2 е базирана на приема на LE от пациента по време на обичаен 16-часов буден период ($LE_{16}$).

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

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

**Таблица 2. Предложена начална скорост на инфузия на час за Продуодопа**

| **$LE_{16}$ (LE от всички перорални лекарства, съдържащи LD, приемани през 16-часовия буден период (mg)** | **Предложена начална скорост на инфузия на час за Продуодопа (ml/ч)[a], приложена за 24 часа** |
|---|---|
| < 400 | 0,15 |
| 400 – 499 | 0,15 – 0,17 |
| 500 – 599 | 0,17 – 0,20 |
| 600 – 699 | 0,20 – 0,24 |
| 700 – 799 | 0,24 – 0,27 |
| 800 – 899 | 0,27 – 0,30 |
| 900 – 999 | 0,30 – 0,34 |
| 1 000 – 1 099 | 0,34 – 0,37 |
| 1 100 – 1 199 | 0,37 – 0,40 |
| 1 200 – 1 299 | 0,40 – 0,44 |
| 1 300 – 1 399 | 0,44 – 0,47 |
| 1 400 – 1 499 | 0,47 – 0,51 |
| 1 500 – 1 599 | 0,51 – 0,54 |
| 1 600 – 1 699 | 0,54 – 0,57 |
| 1 700 – 1 799 | 0,57 – 0,61 |
| 1 800 – 1 899 | 0,61 – 0,64 |
| 1 900 – 1 999 | 0,64 – 0,68 |
| 2 000 – 2 099 | 0,68 – 0,71 |
| 2 100 – 2 199 | 0,71 – 0,74 |
| 2 200 – 2 299 | 0,74 – 0,78 |
| 2 300 – 2 399 | 0,78 – 0,81 |
| 2 400 – 2 499 | 0,81 – 0,84 |
| 2 500 – 2 599 | 0,84 – 0,88 |
| 2 600 – 2 699 | 0,88 – 0,91 |
| 2 700 – 2 799 | 0,91 – 0,94 |
| 2 800 – 2 899 | 0,94 – 0,98 |
| 2 900 – 2 999 | 0,98 – 1,01 |



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

| **$LE_{16}$ (LE от всички перорални лекарства, съдържащи LD, приемани през 16-часовия буден период (mg)** | **Предложена начална скорост на инфузия на час за Продуодопа (ml/ч)[a], приложена за 24 часа** |
|---|---|
| 3 000 – 3 099 | 1,01 – 1,04 |
| > 3 100 | 1,04 |

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

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

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

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

LE = еквиваленти на леводопа; LD = леводопа.

Стъпка 3: Определяне на обема на натоварващата доза.

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

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

**Таблица 3. Определяне на обема Продуодопа, препоръчван за натоварващата доза**

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

0,1 ml Продуодопа съдържа 24 mg фосленодопа (еквивалентно на приблизително [illegible] mg леводопа). Помпата може да доставя натоварваща доза, вариращa от 0,1 ml до максимум 3,0 ml, на стъпки от 0,1 ml.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Оптимизиране и поддръжка

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

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

Алтернативен дебит

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

Допълнителни дози

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

**Таблица 4. Опция за допълнителна доза за Продуодопа**

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Начин на приложение

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

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

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

Прекъсване на терапията

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

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

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

Специални популации

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

## 4.3 Противопоказания

Продуодопа е противопоказан при пациенти със:

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

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

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения и предпазни мерки за Продуодопа

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Продуодопа съдържа натрий

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

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

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с Продуодопа. Изброените по-долу взаимодействия са известни от генеричната комбинация леводопа/карбидопа.

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

Антихипертензивни средства

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

Антидепресанти

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

Инхибитори на COMT (толкапон, ентакапон, опикапон)

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

Други лекарствени продукти

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

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

Едновременното приложение на селегилин и леводопа/карбидопа е свързано със сериозна ортостатична хипотония.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

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

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

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

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

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

Фертилитет

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

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-честите нежелани реакции (≥ 10%), съобщавани във всички проучвания фаза 3 при пациенти с експозиция на Продуодопа, са събития на мястото на инфузията (еритем на мястото на инфузията, целулит на мястото на инфузията, възел на мястото на инфузията, болка на мястото на инфузията, оток на мястото на инфузията, реакция на мястото на инфузията и инфекция на мястото на инфузията), халюцинации, падане и тревожност.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Табличен списък на нежеланите реакции

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

**Таблица 5. Списък на нежеланите реакции**

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

| Системо-органен клас | Честота | Нежелани реакции |
|---|---|---|
| | Нечести | Алопеция[6]<br>Еритем[6]<br>Уртикария[6] |
| | Редки | Обезцветяване на потта[6]<br>Малигнен меланом[6] |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Чести | Мускулни спазми<br>Болка във врата[6] |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Чести | Инконтиненция на урина<br>Задържане на урина |
| | Нечести | Хроматурия[6] |
| | Редки | Приапизъм[6] |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | Еритем на мястото на инфузията<br>Реакция на мястото на инфузията<br>Възел на мястото на инфузията<br>Оток на мястото на инфузията<br>Болка на мястото на инфузията |
| | Чести[a] | Астения<br>Умора<br>Образуване на синина на мястото на инфузията<br>Ексфолиация на мястото на инфузията<br>Екстравазация на мястото на инфузията<br>Хематом на мястото на инфузията<br>Кървене на мястото на инфузията<br>Индурация на мястото на инфузията<br>Възпаление на мястото на инфузията<br>Дразнене на мястото на инфузията<br>Образуване на маса на мястото на инфузията<br>Папули на мястото на инфузията<br>Пруритус на мястото на инфузията<br>Обрив на мястото на инфузията<br>Подуване на мястото на инфузията<br>Отпадналост<br>Периферен оток<br>Болка[6] |
| | Нечести | Гръдна болка[6] |
| Изследвания | Чести | Повишено ниво на аминокиселини (повишено ниво на метилмалонова киселина)[6]<br>Повишено ниво на хомоцистеина в кръвта[6]<br>Понижени нива на витамин B6<br>Дефицит на витамин B12[6]<br>Понижено тегло<br>Повишено тегло[6] |

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

[а] Честите нежелани реакции, отнасящи се до събития на мястото на инфузията, са включени, ако са ≥ 2%.
[б] Тези нежелани реакции са идентифицирани при Дуодопа гел за прилагане в червата като събития, свързани с лекарството. Тези събития обаче не се считат за нежелани реакции при Продуодопа.
[в] Халюцинациите включват халюцинация, визуални халюцинации, звукови халюцинации, обонятелни халюцинации, тактилни халюцинации и смесени халюцинации.
[г] Полиневропатия включва периферна невропатия, полиневропатия, намалено възприемане на стимулите, периферна сензорна невропатия, сензорни нарушения и загуба на чувствителност.
[д] На базата на постмаркетингови данни.

Описание на избрани нежелани реакции

*Събития на мястото на инфузията*

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

### 4.9 Предозиране

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

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

Клинична ефикасност и безопасност

Проучвания с лекарствена форма Дуодопа гел за прилагане в червата

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

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

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

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

| Група на лечение | N | Изходно средно (SD) (часове) | Крайна точка средно (SD) (часове) | Средни LS (SE) на промяната (часове) | Средни LS (SE) на разликата (часове) | *P*-стойност |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Първично измерване: „Off“ време** | | | | | | |
| Активна контрола[a] | 31 | 6,90 (2,06) | 4,95 (2,04) | -2,14 (0,66) | | |
| Дуодопа гел за прилагане в червата | 35 | 6,32 (1,72) | 3,05 (2,52) | -4,04 (0,65) | -1,91 (0,57) | 0,0015 |
| **Ключово вторично измерване: „On“ време без проблемни дискинезни** | | | | | | |
| Активна контрола | 31 | 8,04 (2,09) | 9,92 (2,62) | 2,24 (0,76) | | |
| Дуодопа гел за прилагане в червата | 35 | 8,70 (2,01) | 11,95 (2,67) | 4,11 (0,75) | 1,86 (0,65) | 0,0059 |

SD = стандартно отклонение; SE = стандартна грешка
[a] Активна контрола, перорално приложение на леводопа/карбидопа 100/25 mg таблетки (Sinemet таблетки в капсулна обвивка)

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

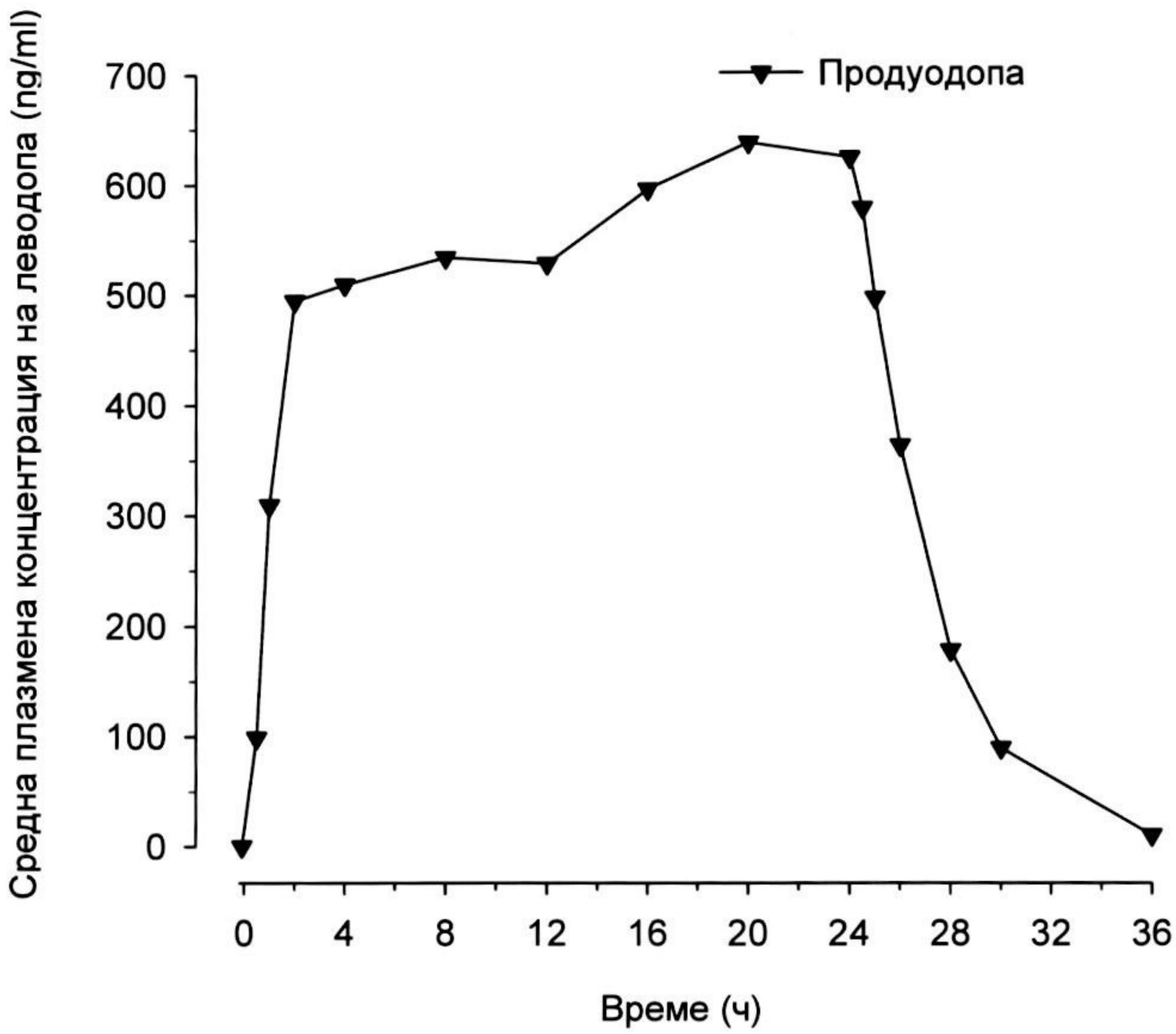
Проучвания с Продуодопа

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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




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

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

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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

| Група за лечение | N | Средна стойност на изходно ниво (SD) | Средна стойност на промяната от изходно ниво до крайната точка (SD) | Средни LS на промяната | Средни LS на разликата | *P* стойност (95% доверителен интервал) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | |
| **Първично измерване** | | | | | | |
| "On" време без проблемна дискинезия (часове)[а] | | | | | | |
| Перорална карбидопа-леводопа с незабавно освобождаване[б] | 67 | 9,49 (2,62) | 0,85 (3,46) | 0,97 | | |
| Продуодопа | 73 | 9,20 (2,42) | 3,36 (3,62) | 2,72 | 1,75 | 0,0083 (0,46; 3,05) |
| **Вторично измерване** | | | | | | |
| "Off" време (часове)[а] | | | | | | |
| Перорална карбидопа-леводопа с незабавно освобождаване[б] | 67 | 5,91 (1,88) | -0,93 (3,31) | -0,96 | | |
| Продуодопа | 73 | 6,34 (2,27) | -3,41 (3,76) | -2,75 | -1,79 | 0,0054 (-3,03; -0,54) |

SD = стандартно отклонение
[а] Получено от Дневника при болестта на Паркинсон
[б] Перорални таблетки карбидопа-леводопа с незабавно освобождаване

Общо 110 пациенти завършват проучването. По време на двойно-слепия период на лечение, 7,5 % (N=5) от пациентите в групата на перорална карбидопа-леводопа с незабавно освобождаване и 35,1% (N=26) в групата на Продуодопа преждевременно преустановяват лечението. Най-честата причина за преустановяване на лечението в групата на Продуодопа са нежелани събития 18,9% (N=14). Един от 74-те пациенти в групата на Продуодопа е изключен от анализа, тъй като няма валидни данни от изходно ниво за модела за ефикасност (N=73 в Таблица 7).
Направен е също и J2R анализ за чувствителност, за да се оценят резултатите от анализа при по-консервативно предположение. Резултатите от J2R анализа за чувствителност съответстват на резултатите от първичния анализ.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

Педиатрична популация

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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

Продуодопа не преминава в червата, затова храната не променя абсорбцията или експозицията на леводопа/карбидопа.

Разпределение

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

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

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

Биотрансформация и елиминиране

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

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

Специални популации

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

Старческа възраст

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

Бъбречно или чернодробно увреждане

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

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

Телесно тегло

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

Пол или раса

След прилагане на Продуодопа, експозициите на карбидопа и леводопа при участници от японски произход и от китайската етническа група хан са сравними с тези при участници от европеидната раса.

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

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид 10N (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина, концентрирана (за корекция на pH)
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

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

### 6.3 Срок на годност

Преди отваряне: 38 месеца.

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

### 6.4 Специални условия на съхранение

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

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

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

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

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

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

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

Помпата Vyafuser се предоставя отделно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

Не използвайте повторно отворен флакон.

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

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

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

Преглед на указанията за употребата е предоставен в листовката.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

# 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20220287

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

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

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2026