SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Produodopa 240 mg/ml + 12 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sadrži 240 mg foslevodope i 12 mg foskarbidope.
10 ml sadrži 2400 mg foslevodope i 120 mg foskarbidope.

Foslevodopa i foskarbidopa su prolijekovi ekvivalentni količinama od približno 170 mg levodope i 9 mg karbidope po 1 ml.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Produodopa sadrži približno 1,84 mmol (42,4 mg) natrija po mililitru.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju (infuzija).

Produodopa je bistra do blago opalescentna otopina u staklenoj bočici. Otopina ne bi trebala sadržavati čestice. Produodopa može biti bezbojna do žuta ili smeđa te može imati ljubičastu ili crvenu nijansu. Odstupanja boje su očekivana i ne utječu na kvalitetu proizvoda. Nakon probijanja gumenog čepa ili dok je u štrcaljki otopina može postati tamnije boje.

Vrijednost pH približno je 7,4. Osmolalnost je približno 2200 do 2500 mOsmol/kg, ali može biti u rasponu do 2700 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje uznapredovale Parkinsonove bolesti kod koje postoji terapijski odgovor na levodopu, s teškim motoričkim fluktuacijama i hiperkinezijom ili diskinezijom, kada dostupne kombinacije lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti nisu dale zadovoljavajuće rezultate.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Produodopa se primjenjuje kao kontinuirana supkutana infuzija, 24 sata na dan.

Preporučena početna brzina infuzije lijeka Produodopa određuje se pretvaranjem dnevnog unosa levodope u ekvivalent levodope (LE) te povećanja istog radi prilagodbe 24-satnoj primjeni (vidjeti Početak liječenja). Doza se može prilagoditi kako bi se postigao klinički odgovor koji maksimizira funkcionalno „on" razdoblje te minimalizira broj i trajanje „off" epizoda i „on" razdoblja s diskinezijom koja uzrokuje poteškoće. Maksimalna preporučena dnevna doza foslevodope je 6000 mg (ili 25 ml lijeka Produodopa na dan, što odgovara približno 4260 mg levodope na dan).

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Produodopa zamjenjuje lijekove koji sadrže levodopu i inhibitore katehol-O-metiltransferaze (COMT). Ako je potrebno, ostale skupine lijekova za Parkinsonovu bolest mogu se uzimati istodobno.

Početak liječenja
Bolesnici odabrani za liječenje lijekom Produodopa morali bi moći razumjeti i upotrebljavati sustav za isporuku lijeka samostalno ili uz pomoć njegovatelja.

Bolesnike treba obučiti o pravilnoj primjeni lijeka Produodopa i sustava za isporuku (vidjeti Način primjene) prije početka liječenja lijekom Produodopa te, ako je potrebno, kasnije.

Za početak liječenja lijekom Produodopa valja slijediti tri koraka.

- Korak 1: Izračun vrijednosti LE na temelju lijekova koji sadrže levodopu, a koji se primjenjuju dok je bolesnik budan.
- Korak 2: Određivanje brzine infuzije po satu za lijek Produodopa.
- Korak 3: Određivanje volumena udarne doze.

Korak 1: Izračun vrijednosti LE na temelju lijekova koji sadrže levodopu, a koji se primjenjuju dok je bolesnik budan.

Količinu levodope iz svih formulacija koje sadrže levodopu, primijenjenih u dijelu dana kad je bolesnik budan (obično 16 sati na dan), treba pretvoriti u LE primjenom prikladnog faktora za množenje doze iz Tablice 1 te vrijednosti potom zbrojiti. Pri izračunu uzmite u obzir samo levodopu i COMT inhibitore. Izračunom nemojte obuhvatiti levodopu za hitno ublažavanje simptoma niti bilo kakav drugi lijek ili terapiju za Parkinsonovu bolest, uključujući lijekove koji se daju izvan razdoblja kad je bolesnik budan (npr. noćne doze). Ako se bilo koji COMT inhibitori uzimaju unutar 24-satnog razdoblja, bez obzira na dozu COMT inhibitora, na zbroj vrijednosti LE treba primijeniti faktor ispravka kako je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1. Izračun ekvivalenta levodope (LE)

Formulacija levodope	**Faktor za množenje doze**
formulacija s trenutnim oslobađanjem, uključujući enteralnu suspenziju	**1**
formulacija s postupnim oslobađanjem, kontroliranim oslobađanjem ili produljenim oslobađanjem[a]	**0,75**
Ako se primjenjuje bilo koji COMT inhibitor, pomnožite zbroj izračunatih vrijednosti LE, iz redaka gore, brojem **1,33**[a]	
[a] Levodopu iz kombiniranih formulacija koje sadrže LD/CD/COMT inhibitor treba računati kao levodopu s trenutnim oslobađanjem te je treba pribrojiti vrijednostima LE iz svih drugih izvora levodope prije množenja s faktorom ispravka za COMT inhibitore (tj. ne primjenjujte faktor ispravka za COMT na pojedinačnu vrijednost LE). CD = karbidopa; LD = levodopa; COMT = katehol-O-metiltransferaza; LE = ekvivalent levodope.	

Korak 2: Određivanje brzine infuzije po satu za lijek Produodopa.

Tablica 2 sadrži preporučene početne brzine infuzije po satu lijeka Produodopa na temelju vrijednosti LE izračunane u Koraku 1.

Brzina infuzije po satu lijeka Produodopa prikazana u Tablici 2 temelji se na vrijednosti unosa LE tijekom tipičnog trajanja budnosti od 16 sati (LE_{16}).

Ako su se vrijednosti LE određene u Koraku 1 temeljile na razdoblju budnosti duljem ili kraćem od 16 sati, LE valja prilagoditi 16-satnom razdoblju. Za prilagodbu 16-satnom razdoblju uzmite

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

vrijednost LE izračunanu u Koraku 1, podijelite je s brojem sati tijekom kojih je bolesnik obično budan, zatim dobivenu vrijednost pomnožite s 16. Potom u Tablici 2 potražite preporučene početne brzine infuzije lijeka Produodopa. Druga je mogućnost da se početna brzina infuzije po satu izračuna prema formuli navedenoj ispod tablice 2, u kojoj je X broj sati na dan tijekom kojih je bolesnik budan.

Brzinu infuzije tijekom jednog sata određenu u ovom koraku treba pri programiranju pumpe unijeti kao osnovnu brzinu infuzije (pojedinosti potražite u uputama za uporabu pumpe).

Tablica 2. Preporučena početna brzina infuzije lijeka Produodopa

LE_{16} (LE dobiven izračunom iz peroralnih lijekova koji sadrže LD, a koji se uzimaju tijekom 16-satnog razdoblja budnosti (mg))	**Preporučena brzina infuzije po satu lijeka Produodopa (ml/h)[a] tijekom 24-satne primjene**
< 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
3000 – 3099	1,01 – 1,04
> 3100	1,04

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

[a] Brzina infuzije po satu može se izračunati primjenom sljedeće formule, u kojoj je X broj sati tijekom kojih je bolesnik budan temeljem kojega se određuje LE (npr. X=16 u gornjoj tablici).

Brzina infuzije po satu (ml/h) = [(LE · 0,92 · 1,41)⁄240]⁄X

Pretpostavke na kojima se temelji „Preporučena početna brzina infuzije lijeka Produodopa":

- ukupne vrijednosti LE primljene po danu tijekom 16 sati povećavaju se za 50% kako bi se dobila 24-satna doza
- supkutano primijenjena foslevodopa je 8% više bioraspoloživa od enteralno apsorbirane levodope
- omjer molekularne težine između foslevodope i levodope je 1,41:1
- jedan mililitar lijeka Produodopa sadrži 240 mg foslevodope i 12 mg foskarbidope
- većina bolesnika s PD-om liječi se peroralnim lijekovima za PD tijekom razdoblja kada su budni (obično razdoblje liječenja od 16 sati na dan); nakon što se izračuna količina foslevodope potrebna za 16-satno razdoblje, vrijednost se podijeli s 240 mg kako bi se dobio broj mililitara potrebnih tijekom 16-satnog razdoblja, a zatim se podijeli sa 16 sati kako bi se dobila brzina infuzije po satu

LE = ekvivalent levodope; LD = levodopa.

Korak 3: Određivanje volumena udarne doze.

Udarna doza može se primijeniti neposredno prije početka infuzije kako bi se brzo postigla kontrola simptoma na početku liječenja lijekom Produodopa u „off" stanju (ili ako je pumpa bila isključena dulje od 3 sata). Udarne doze se mogu primjenjivati putem pumpe ili peroralnim tabletama koje sadrže karbidopu i levodopu s trenutnim oslobađanjem.

Tablica 3 sadrži preporučene volumene udarne doze (ml) lijeka Produodopa na koje treba programirati pumpu (za pojedinosti pogledajte upute za uporabu pumpe) i odgovarajuću količinu levodope s trenutnim oslobađanjem (mg), bez obzira na istodobnu primjenu perifernih inhibitora DOPA dekarboksilaze (npr. karbidopa, benserazid).

Tablica 3. Određivanje volumena lijeka Produodopa koji se preporučuje za udarnu dozu

Preporučeni volumen udarne doze (ml) na koji treba programirati pumpu	**Približna odgovarajuća količina levodope (mg)**
0,6	100
0,9 – 1,2	150 – 200
1,5 – 1,8	250 – 300
2,0	350
0,1 ml lijeka Produodopa sadrži 24 mg foslevodope (što odgovara približno 17 mg levodope). Pumpa može isporučiti udarnu dozu u rasponu od 0,1 ml do maksimalno 3,0 ml, podesivo u koracima od 0,1 ml.	

Optimizacija i održavanje

Zdravstveni radnik može prilagoditi početnu brzinu infuzije po satu radi postizanja optimalnog kliničkog odgovora svakog pojedinog bolesnika. Brzina infuzije po satu primjenjuje se kontinuirano tijekom 24-satnog dnevnog razdoblja infuzije. Zdravstveni radnik može po želji programirati i omogućiti dvije alternativne brzine infuzije po satu (niska/visoka). Sve brzine infuzije mogu se podešavati u koracima od 0,01 ml/h (što odgovara približno 1,7 mg levodope/sat) te ne bi smjele prekoračiti 1,04 ml/h (ili približno 4260 mg levodope na dan [6000 mg foslevodope na dan]). Pumpa se odlikuje sigurnim pristupom konfiguriranju doze kako bolesnici ne bi mogli mijenjati unaprijed programirane brzine protoka ni opciju dodatne doze.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Produodopa se može uzimati kao monoterapija ili, ako je to po mišljenju zdravstvenog radnika potrebno, uz istodobnu primjenu drugih lijekova za Parkinsonovu bolest. Pri infuziji lijeka Produodopa može se razmotriti snižavanje doze drugih lijekova protiv Parkinsonove bolesti koji se istodobno primjenjuju, uz prilagodbu doze lijeka Produodopa. Istodobna primjena lijeka Produodopa i drugih lijekova koji sadrže levodopu ili drugih lijekova koji u značajnoj mjeri reguliraju sinaptičke razine dopamina (primjerice COMT inhibitori) nije se ispitivala.

Dodatne brzine protoka

Pumpa također omogućuje korištenje dvije dodatne brzine infuzije koje je potrebno unaprijed programirati za uporabu od strane bolesnika (niska/visoka). Dodatne brzine infuzije mora omogućiti i unaprijed programirati zdravstveni radnik, a bolesnik može odabrati željenu opciju u skladu s funkcionalnim potrebama, npr. sniziti dozu po noći ili povisiti dozu u slučaju produljene intenzivne aktivnosti (za pojedinosti pogledajte upute za uporabu pumpe).

Dodatne doze

Bolesnici mogu, ako je to omogućio zdravstveni radnik, sami primjenjivati dodatnu dozu radi zbrinjavanja akutnih simptoma „off" faze koje mogu doživjeti tijekom kontinuirane infuzije. Kao volumen dodatne doze može se odabrati jedna od pet opcija (vidjeti tablicu 4). Opcija dodatne doze ograničena je na jednu dodatnu dozu na sat. Ako bolesnik upotrijebi pet ili više dodatnih doza tijekom 24-satnog razdoblja liječenja, valja razmotriti izmjenu osnovne brzine infuzije. Mogućnost uključivanja funkcije te minimalno vrijeme između dodatnih doza određuje zdravstveni radnik te ih bolesnik ne može mijenjati (za pojedinosti o programiranju opcije dodatne doze pogledajte upute za uporabu pumpe).

Tablica 4. Opcija dodatne doze za lijek Produodopa

Volumen lijeka Produodopa (ml)	**Ekvivalent levodope (mg)**
0,10	17
0,15	25,5
0,20	34
0,25	42,5
0,30	51

Način primjene

Produodopa se primjenjuje supkutano, po mogućnosti u abdomen, uz izbjegavanje područja u polumjeru od 5 cm oko pupka. Tijekom pripreme i primjene ovog lijeka upotrebljavajte aseptične tehnike. Komplet za infuziju (kanila) može ostati na mjestu do 3 dana u slučaju kontinuirane infuzije lijeka. Mijenjajte mjesto infuzije i koristite novi komplet za infuziju najmanje svaka 3 dana. Preporučuje se odabir novog mjesta infuzije najmanje 2,5 cm od svih mjesta infuzije upotrijebljenih tijekom posljednjih 12 dana. Produodopa se ne smije infundirati na mjestima koja su osjetljiva, sadrže modrice, crvena su ili tvrda na dodir. Za primjenu lijeka Produodopa treba upotrebljavati isključivo pumpu Vyafuser (za pojedinosti pogledajte upute za uporabu pumpe) uz uporabu sterilnih, jednokratnih komponenata za infuziju (štrcaljka, komplet za infuziju i adapter za bočicu) prikladnih za tu svrhu. Bolesnike treba obučiti za pravilnu primjenu lijeka Produodopa i sustava za isporuku (pumpa, bočica s otopinom, adapter za bočicu, štrcaljka, komplet za infuziju, dodatak za nošenje, punjiva baterija i punjač) prije početka liječenja lijekom Produodopa te, ako je potrebno, i kasnije.

U ukriženom (engl. *crossover*) ispitivanju farmakokinetike, primjena lijeka Produodopa u nadlakticu i bedro rezultirala je gotovo jednakim izlaganjem kao primjena u abdomen (vidjeti dio 5.2, Apsorpcija). Dugoročna sigurnost i djelotvornost primjene u nadlakticu i bedro nisu se procjenjivale.

Lijek treba čuvati i njime rukovati na način opisan u dijelu 6.4, Posebne mjere pri čuvanju lijeka. Bočice s lijekom predviđene su za jednokratnu uporabu. Kad se sadržaj bočice prenese u štrcaljku,

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

sadržaj štrcaljke treba primijeniti unutar 24 sata. Upotrijebljene bočice lijeka i štrcaljke valja odložiti u skladu s lokalnim propisima. Štrcaljke se moraju odložiti, čak i ako je u njima preostalo nešto lijeka, u skladu s uputama zdravstvenog radnika (vidjeti dio 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje).

Prekid liječenja

Iznenadno prekidanje liječenja ili naglo smanjenje doze lijeka Produodopa bez primjene zamjenske dopaminergične terapije općenito valja izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Primjena lijeka Produodopa može se prekinuti bez daljnjih aktivnosti tijekom kratkih vremenskih razdoblja, primjerice dok se bolesnik tušira. U slučaju prekida duljih od jednog sata treba upotrijebiti nov komplet za infuziju (cijev i kanilu) i prijeći na drugo mjesto infuzije. Ako je infuzija prekinuta na dulje od 3 sata, bolesnik također može sam primijeniti udarnu dozu, ako je to zdravstveni radnik omogućio, radi ponovne uspostave kontrole simptoma.

Ako se liječenje lijekom Produodopa prekine na dulje vrijeme (> 24 sata) ili trajno prekine, zdravstveni bi radnik trebao odrediti prikladno zamjensko dopaminergično liječenje (npr. peroralna primjena levodope/karbidope). Liječenje lijekom Produodopa može se u bilo kojem trenutku ponovno započeti uz poštovanje uputa za početak liječenja lijekom Produodopa (vidjeti dio 4.2, Početak liječenja).

Posebne populacije

Farmakokinetika lijeka Produodopa nije se ocjenjivala u bilo kojoj posebnoj populaciji. Lijek Produodopa namijenjen je primjeni u bolesnika s Parkinsonovom bolešću koji već peroralno primaju stabilnu dozu levodope. Razlike u izloženosti ne smatraju se klinički značajnima jer se Produodopa optimizira nakon početka liječenja. Stoga se ne očekuje utjecaj kovarijanti na kliničku djelotvornost ili sigurnost. Za dodatne informacije o farmakokinetici levodope i karbidope u posebnim populacijama pogledajte dio 5.2.

4.3 Kontraindikacije

Produodopa je kontraindicirana kod bolesnika sa:
- preosjetljivošću na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- glaukomom uskog kuta
- teškim srčanim zatajenjem
- akutnim moždanim udarom
- teškom srčanom aritmijom
- neselektivni inhibitori monoaminooksidaze (MAO) i selektivni MAO inhibitori tipa A su kontraindicirani za primjenu s lijekom Produodopa. Najmanje dva tjedna prije započinjanja liječenja lijekom Produodopa mora se obustaviti primjena navedenih inhibitora. Produodopa se može primjenjivati istodobno s MAO inhibitorom selektivnim za MAO tipa B (npr. selegilinklorid), u dozi koju preporučuje njegov proizvođač (vidjeti dio 4.5).
- stanjima kod kojih su lijekovi s adrenergičkom aktivnošću kontraindicirani, npr. feokromocitom, hipertireoza i Cushingov sindrom.

Budući da levodopa može aktivirati maligni melanom, Produodopa se ne smije koristiti kod bolesnika sa sumnjivim nedijagnosticiranim kožnim lezijama ili melanomom u anamnezi.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi lijeka Produodopa

U nastavku je nekoliko generičkih upozorenja i mjera opreza za levodopu, pa stoga i za lijek Produodopa.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

- Ne preporučuje se primjena lijeka Produodopa u liječenju ekstrapiramidnih reakcija izazvanih lijekovima.
- Produodopa se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s teškom kardiovaskularnom ili plućnom bolešću, bronhalnom astmom, bubrežnom, jetrenom ili endokrinom bolešću, te s peptičkim ulkusom ili konvulzijama u anamnezi.
- Kod bolesnika s infarktom miokarda u anamnezi koji kao posljedicu imaju atrijske, nodalne ili ventrikularne aritmije, srčanu funkciju mora se pažljivo pratiti tijekom početnih prilagodbi doze.
- Sve bolesnike liječene lijekom Produodopa mora se pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja mentalnih promjena, depresije sa suicidalnim sklonostima i ostalih ozbiljnih mentalnih promjena. Bolesnike koji su imali ili imaju psihozu mora se liječiti s oprezom. Kod bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičnim lijekovima koji sadrže levodopu, poput lijeka Produodopa, halucinacije se mogu pojaviti s većom učestalošću. U slučaju razvoja takvih simptoma preporučuje se ponovno razmatranje liječenja.
- Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni s antipsihoticima koji blokiraju dopaminske receptore, osobito s antagonistima D2 receptora, a bolesnika se mora pažljivo pratiti radi otkrivanja nestanka terapijskog djelovanja ili pogoršanja simptoma parkinsonizma (vidjeti dio 4.5).
- Bolesnike s kroničnim glaukomom širokog kuta može se uz oprez liječiti lijekom Produodopa uz uvjet da je intraokularni tlak dobro kontroliran, a bolesnik pažljivo praćen radi otkrivanja promjena intraokularnog tlaka tijekom liječenja.
- Produodopa može inducirati ortostatsku hipotenziju. Zbog toga se bolesnicima koji uzimaju druge lijekove koji mogu prouzročiti ortostatsku hipotenziju Produodopa mora davati uz oprez (vidjeti dio 4.5).
- Levodopa je povezana sa somnolencijom i epizodama iznenadnog nastupa sna kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću, pa je zbog toga nužan oprez pri vožnji i rukovanju strojevima (vidjeti dio 4.7).
- Pri naglom prestanku primjene antiparkinsonika prijavljen je skup simptoma sličan malignom neuroleptičkom sindromu, uključujući mišićnu rigidnost, povišenu tjelesnu temperaturu, mentalne promjene (npr. agitacija, konfuzija, koma) i povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u serumu. Rabdomioliza zbog malignog neuroleptičkog sindroma ili teške diskinezije rijetko su primijećene kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Zbog toga se kod naglog smanjenja doze ili prekida primjene kombinacije levodope/karbidope bolesnike mora pažljivo pratiti, osobito ako istodobno primaju antipsihotike. Maligni neuroleptički sindrom i rabdomioliza nisu prijavljeni kao povezani s lijekom Produodopa.
- Bolesnike se mora redovito pratiti zbog razvoja poremećaja kontrole nagona. Bolesnici i njihovi skrbnici moraju biti svjesni da se simptomi u ponašanju kod poremećaja kontrole nagona, kao što su patološko kockanje, pojačan libido i hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje mogu javiti u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičnim lijekovima koji sadrže levodopu, uključujući lijek Produodopa. U slučaju razvoja takvih simptoma preporučuje se ponovno razmatranje liječenja.
- Epidemiološka ispitivanja su pokazala da bolesnici s Parkinsonovom bolešću imaju viši rizik od razvoja melanoma nego opća populacija. Nije jasno je li povišen rizik zabilježen zbog Parkinsonove bolesti ili drugih faktora kao što je primjena lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti. Stoga se savjetuje da bolesnici i zdravstveni radnici redovno prate pojavu melanoma pri primjeni lijeka Produodopa za bilo koju indikaciju. Idealno, odgovarajuće kvalificirane osobe (npr. dermatolozi) bi trebale raditi periodične preglede kože.
- Sindrom poremećene regulacije dopamina (engl. *Dopamine Dysregulation Syndrome*, DDS) je poremećaj ovisnosti koji dovodi do prekomjerne primjene lijeka, a primijećen je u nekih bolesnika liječenih levodopom/karbidopom. Prije početka liječenja bolesnike i njihove njegovatelje potrebno je upozoriti na mogući rizik od razvoja sindroma poremećene regulacije dopamina.
- Može biti potrebno smanjiti dozu lijeka Produodopa kako bi se izbjegle diskinezije inducirane levodopom.
- Tijekom produljena liječenja lijekom Produodopa preporučuje se periodično kontrolirati jetrenu, hematopoetsku, kardiovaskularnu i bubrežnu funkciju.
- Produodopa sadrži hidrazin, razgradni produkt foskarbidope koji može biti genotoksičan i vjerojatno je kancerogen. Medijan preporučene dnevne doze lijeka Produodopa iznosi približno

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

2541 mg/dan foslevodope i 127 mg/dan foskarbidope. Maksimalna preporučena dnevna doza je 6000 mg foslevodope i 300 mg foskarbidope. To uključuje medijan izloženosti hidrazinu do 0,2 mg/dan, s maksimumom od 0,5 mg/dan. Klinički značaj ove izloženosti hidrazinu nije poznat.

- Zbog smanjene sposobnosti rukovanja sustavom za isporuku može doći do komplikacija. U takvim slučajevima njegovatelj (npr. medicinska sestra ili bliska rodbina) treba pomoći bolesniku.
- Iznenadno ili postupno pogoršanje bradikinezije može ukazivati na to da je iz bilo kojeg razloga došlo do opstrukcije unutar sustava za primjenu lijeka, što treba biti ispitano.
- U bolesnika liječenih levodopom/karbidopom prijavljena je polineuropatija. Prije početka liječenja potrebno je ocijeniti ima li bolesnik polineuropatiju u anamnezi odnosno jesu li prisutni znakovi polineuropatije i poznati faktori rizika te je tu ocjenu potrebno periodički ponavljati.
- Događaji na mjestu infuzije (vidjeti dio 4.8) prijavljeni su u bolesnika koji primaju lijek Produodopa. Radi smanjenja rizika preporučuje se upotreba aseptičnih tehnika pri primjeni ovog lijeka i često mijenjanje mjesta infuzije. U kliničkim ispitivanjima rijetki ispitanici koji su prijavili reakcije na mjestu infuzije doživjeli su i infekcije na mjestu infuzije. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje ozbiljnih reakcija na mjestu infuzije i infekcija na mjestu infuzije.

Produodopa sadrži natrij

Produodopa sadrži 42,4 mg (približno 1,84 mmol) natrija po mililitru, što odgovara 2,1% maksimalnog dnevnog unosa natrija prehranom prema preporukama SZO. Maksimalna dnevna doza ovog lijeka sadrži 54% maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama SZO.

Produodopa sadrži visoku količinu natrija. To treba uzeti u obzir osobito kod bolesnika na prehrani s niskim udjelom soli.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Produodopa. Sljedeće interakcije poznate su za generičku kombinaciju levodope/karbidope.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Produodopa sa sljedećim lijekovima:

Antihipertenzivi

Zabilježena je simptomatska posturalna hipotenzija kada je kombinacija levodope i inhibitora dekarboksilaze uvedena u terapiju bolesnika koji već primaju antihipertenzive. Može biti potrebno prilagoditi dozu antihipertenziva.

Antidepresivi

Bilo je rijetkih prijava nuspojava, uključujući hipertenziju i diskineziju, kao posljedica istodobne primjene tricikličkih antidepresiva (npr. amoksapin i trimipramin) i pripravaka karbidope/levodope.

COMT inhibitori (npr. tolkapon, entekapon, opikapon)

Istodobna primjena COMT (katehol-O-metiltransferaza) inhibitora i lijeka Produodopa može povećati bioraspoloživost levodope. Može biti potrebno prilagoditi dozu lijeka Produodopa.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Ostali lijekovi

Antagonisti dopaminskih receptora (neki antipsihotici, npr. fenotiazini, butirofenoni i risperidon te antiemetici, npr. metoklopramid), benzodiazepini, izoniazid, fenitoin i papaverin mogu smanjiti terapijski učinak levodope. Bolesnike koji te lijekove uzimaju istodobno s lijekom Produodopa potrebno je pažljivo motriti kako bi se uočio moguć gubitak terapijskog odgovora.

MAO inhibitori kontraindicirani su u bolesnika koji uzimaju lijek Produodopa uz izuzetak inhibitora selektivnih za MAO tipa B (npr. selegilinklorid). Možda će biti potrebno smanjiti dozu lijeka Produodopa kada se uvodi MAO inhibitor selektivan za tip B.

Istodobna primjena selegilina i levodope/karbidope povezana je s ozbiljnom ortostatskom hipotenzijom.

Amantadin ima sinergistički učinak s levodopom i može dovesti do porasta štetnih događaja povezanih s levodopom. Može biti potrebno prilagoditi dozu lijeka Produodopa.

Simpatikomimetici (npr. adrenergični lijekovi kao što su salbutamol, fenilefrin, izoproterenol, dobutamin, bez ograničenja na navedeno) mogu pojačati kardiovaskularne štetne događaje povezane s levodopom.

Foskarbidopa je zabilježena kao mogući induktor CYP1A2 *in vitro*. Potreban je oprez pri propisivanju lijeka Produodopa u kombinaciji s osjetljivim supstratima CYP1A2 (npr. fluvoksamin, klozapin, kofein, teofilin, duloksetin i melatonin). Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija lijeka s drugim lijekom koja bi procijenila kliničku relevantnost tog nalaza.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Produodopa u trudnica. Ispitivanja levodope i karbidope na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Produodopa tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju osim kada je korist za majku veća od mogućeg rizika za fetus.

Dojenje

Levodopa, a moguće i metaboliti levodope, izlučuju se u majčino mlijeko. Postoje dokazi da je laktacija potisnuta tijekom liječenja levodopom.

Nije poznato izlučuju li se karbidopa ili njezini metaboliti u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se karbidopa izlučuje u mlijeko životinja.

Nema dovoljno podataka o učincima levodope/karbidope i njihovih metabolita na novorođenčad/dojenčad. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Produodopa.

Plodnost

U ispitivanjima reprodukcije nisu primijećeni učinci na plodnost u štakora koji su primali levodopu/karbidopu.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Produodopa može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Levodopa i karbidopa mogu prouzročiti omaglicu i ortostatsku hipotenziju. Zbog toga je nužan oprez pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima. Bolesnike koji se liječe lijekom Produodopa i kod kojih se javljaju somnolencija i/ili iznenadne epizode spavanja mora se upozoriti da se suzdrže od vožnje i

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

sudjelovanja u aktivnostima tijekom kojih, zbog smanjene pripravnosti, mogu sebe ili druge dovesti u rizik od ozbiljne ozljede ili smrti (npr. tijekom rukovanja strojevima), sve dok takve rekurentne epizode i somnolencija ne prestanu (vidjeti također dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (≥ 10%) zabilježene u svim ispitivanjima faze III u bolesnika izloženih lijeku Produodopa bile su događaji na mjestu infuzije (eritem na mjestu infuzije, celulitis na mjestu infuzije, nodule na mjestu infuzije, bol na mjestu infuzije, edem na mjestu infuzije, reakcije na mjestu infuzije i infekcije na mjestu infuzije), halucinacije, padanje i anksioznost.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u u svim ispitivanjima faze III u bolesnika izloženih lijeku Produodopa (379 bolesnika s ukupnom izloženošću od 414,3 osoba-godina, 230 ispitanika izloženih ≥ 6 mjeseci, 204 ispitanika izložena ≥ 12 mjeseci) ili iz podataka za intestinalni gel Duodopa na temelju učestalosti pojavljivanja tijekom liječenja, bez obzira na dodijeljenu uzročnost predstavljene su u Tablici 5, navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Učestalost nuspojava definira se kao: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000) ili vrlo rijetko (< 1/10 000).

Tablica 5. Popis nuspojava

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Vrlo često	celulitis na mjestu infuzije infekcija na mjestu infuzije infekcije mokraćnog sustava[b]
	Često[a]	apsces na mjestu infuzije
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	anemija[b]
	Manje često	leukopenija[b] trombocitopenija[b]
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	anafilaktička reakcija[b,e]
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	anksioznost depresija halucinacije[c]
	Često	abnormalni snovi[b] agitacija[b] stanje zbunjenosti deluzije poremećaj kontrole nagona nesanica paranoja psihotični poremećaj iznenadni nastup sna[b] poremećaj spavanja[b] suicidalne misli

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
	Manje često	samoubojstvo[b] demencija[b] dezorijentiranost[b] sindrom poremećene regulacije dopamina euforija[b] strah[b] pojačan libido[b] noćne more[b] pokušaj samoubojstva[b]
	Rijetko	abnormalno razmišljanje[b]
Poremećaji živčanog sustava	Često	kognitivni poremećaji omaglica posturalna omaglica diskinezija distonija glavobolja hipoestezija „on/off" epizode parestezija polineuropatija[d] somnolencija sinkopa tremor[b]
	Manje često	ataksija[b] konvulzije[b] poremećaji hoda[b]
Poremećaji oka	Manje često	glaukom uskog kuta[b] blefarospazam[b] diplopija[b] optička ishemijska neuropatija[b] zamagljen vid[b]
Srčani poremećaji	Često	nepravilna srčana frekvencija[b]
	Manje često	palpitacije
Krvožilni poremećaji	Često	hipertenzija hipotenzija ortostatska hipotenzija
	Manje često	flebitis[b]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	dispneja orofaringealna bol[b]
	Manje često	disfonija[b]
	Rijetko	poremećeno disanje[b]
Poremećaji probavnog sustava	Često	abdominalna distenzija[b] bol u abdomenu konstipacija proljev suha usta disgeuzija[b] dispepsija[b] disfagija[b] flatulencija[b] mučnina povraćanje
	Manje često	hipersekrecija sline[b]

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
	Rijetko	bruksizam[b] promjena boje sline[b] glosodinija[b] štucavica[b]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	kontaktni dermatitis[b] hiperhidroza[b] pruritus osip
	Manje često	alopecija[b] eritem[b] urtikarija[b]
	Rijetko	promjena boje znoja[b] maligni melanom[b]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	grčevi u mišićima bol u vratu[b]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	urinarna inkontinencija urinarna retencija
	Manje često	kromaturija[b]
	Rijetko	prijapizam[b]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	eritem na mjestu infuzije reakcija na mjestu infuzije nodul na mjestu infuzije edem na mjestu infuzije bol na mjestu infuzije
	Često[a]	astenija umor modrice na mjestu infuzije eksfolijacija na mjestu infuzije ekstravazacija na mjestu infuzije hematom na mjestu infuzije krvarenje na mjestu infuzije induracija na mjestu infuzije upala na mjestu infuzije iritacija na mjestu infuzije masa na mjestu infuzije papula na mjestu infuzije pruritus na mjestu infuzije osip na mjestu infuzije oticanje na mjestu infuzije slabost periferni edem bol[b]
	Manje često	bol u prsištu[b]
Pretrage	Često	povišena razina aminokiseline (povišena vrijednost metilmalonske kiseline)[b] povišena razina homocisteina u krvi[b] nedostatak vitamina B6 nedostatak vitamina B12[b] smanjenje tjelesne težine povećanje tjelesne težine[b]
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Vrlo često	pad

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

[a] Česte nuspojave povezane s događajima na mjestu infuzije uključene su ako su zadovoljavale kriterij ≥ 2%.
[b] Ove su nuspojave zabilježene s intestinalnim gelom Duodopa kao događaji povezani s lijekom. Međutim, ovi se događaji nisu smatrali nuspojavama lijeka Prouodopa.
[c] Halucinacije uključuju halucinacije, vizualne halucinacije, auditorne halucinacije, olfaktorne halucinacije, taktilne halucinacije i mješovite halucinacije.
[d] Polineuropatija uključuje perifernu neuropatiju, polineuropatiju, smanjen osjet vibracija, perifernu senzoričku neuropatiju, poremećaj osjeta i gubitak osjeta.
[e] Na temelju podataka nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Događaji na mjestu infuzije

U ispitivanjima faze III, najčešći štetni događaji povezani s lijekom Produodopa bile su reakcije na mjestu infuzije 77,6% (N = 294) i infekcije na mjestu infuzije 41,4% (N = 157). Događaji na mjestu infuzije, uključujući reakcije i infekcije na mjestu infuzije, česti pri supkutanim infuzijama, primijećeni su s lijekom Produodopa u kliničkim ispitivanjima. Većina događaja na mjestu infuzije nije bila ozbiljna, težinom blaga do umjerena i razriješila se spontano ili liječenjem antibioticima i/ili incizijom i drenažom. Tri ispitanika s infekcijama mjesta infuzije doživjela su komplikaciju sepsom koja je rezultirala hospitalizacijom. Valja pratiti moguće promjene na koži na mjestu infuzije koje bi mogle ukazivati na potencijalne infekcije, primjerice crvenilo povezano s toplinom, oticanjem, boli i promjenu boje na pritisak. Pri primjeni ovog lijeka valja rabiti aseptične tehnike, a ako se primijete navedene promjene na koži valja razmisliti o promjeni mjesta infuzije češće od standardne promjene svaki 3. dan te uporabi novog kompleta za infuziju. Preporučuje se odabir mjesta infuzije udaljeno najmanje 2,5 cm od svih mjesta infuzije upotrijebljenih tijekom posljednjih 12 dana.

Laboratorijske vrijednosti: Prijavljene su sljedeće abnormalnosti laboratorijskih vrijednosti tijekom liječenja levodopom/karbidopom, pa ih je potrebno imati na umu za vrijeme liječenja lijekom Produodopa: povišene vrijednosti ureje, alkalne fosfataze, S-AST, S-ALT, LDH, bilirubina, šećera u krvi, kreatinina, mokraćne kiseline i pozitivan Coombsov test te snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Prijavljeni su i leukociti, bakterije i krv u urinu. Levodopa/karbidopa, pa tako i Produodopa, može izazvati lažno pozitivnu reakciju ako se za određivanje ketona u urinu koristi test-traka; ta se reakcija ne mijenja kuhanjem uzorka urina. Može doći do lažno negativnog rezultata pri testiranju glikozurije metodom glukoza oksidaze.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja lijekom Produodopa infuziju valja odmah prekinuti. Liječenje akutnog predoziranja lijekom Produodopa u principu je jednako kao i kod akutnog predoziranja levodopom, međutim, piridoksin nema učinka na poništenje djelovanja lijeka Produodopa. Bolesnika se mora elektrokardiografski pratiti i pažljivo motriti zbog moguće pojave srčanih aritmija; ako je potrebno, treba primijeniti odgovarajući antiaritmik. Bolesnika se također mora pratiti zbog moguće pojave hipotenzije. Mora se uzeti u obzir mogućnost da je bolesnik uz lijek Produodopa uzeo i druge lijekove.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Farmakoterapijska skupina: Antiparkinsonici, foslevodopa i inhibitor dekarboksilaze, ATK oznaka: N04BA07

Mehanizam djelovanja

Produodopa (foslevodopa/foskarbidopa) 240 mg/12 mg po ml otopina za infuziju je prolijek koji je kombinacija levodopa fosfata i karbidopa fosfata (omjer 20:1) u otopini za kontinuiranu supkutanu infuziju 24 sata/dan u bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću koja nije dovoljno dobro kontrolirana postojećom terapijom. Foslevodopa i foskarbidopa pretvaraju se *in-vivo* u levodopu i karbidopu. Levodopa olakšava simptome Parkinsonove bolesti nakon dekarboksilacije do dopamina u mozgu. Karbidopa, koja ne prolazi krvno-moždanu barijeru, inhibira izvanmoždanu dekarboksilaciju levodope u dopamin, što znači da je veća količina levodope dostupna za transport do mozga i transformaciju u dopamin.

Farmakodinamički učinci

Supkutana primjena lijeka Produodopa i intestinalna primjena lijeka Duodopa imaju usporedive vrijednosti C_{maks}, AUC i stupanj fluktuacija levodope, što ukazuje na usporediv profil djelotvornosti. Postizanjem koncentracija levodope jednakih onima koje daje Duodopa, Produodopa smanjuje motoričke fluktuacije i produljuje trajanje „on" razdoblja u bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću kod kojih postoji odgovor na levodopu. Motoričke fluktuacije i hiperkinezije ili diskinezije smanjene su zbog ujednačene koncentracije levodope u plazmi unutar individualnog terapijskog raspona. Terapijski učinak na motoričke simptome („on" stanje) postiže se prvi dan liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja s lijekom Duodopa intestinalni gel

Djelotvornost lijeka Duodopa intestinalni gel potvrđena je u dva identično dizajnirana 12-tjedna, randomizirana, dvostruko slijepa, s dvostrukim placebom, aktivno kontrolirana, multicentrična ispitivanja faze III s paralelnim skupinama, u kojima se ocjenjivala djelotvornost, sigurnost i podnošljivost sustava Duodopa intestinalni gel u odnosu na levodopa/karbidopa 100/25 mg tablete. Ispitivanja su provedena na ukupno 71 bolesniku s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću kod kojih postoji terapijski odgovor na levodopu i koji imaju perzistentne motoričke fluktuacije unatoč optimiziranom liječenju oralnom levodopom/karbidopom i drugim dostupnim antiparkinsonicima. Rezultati oba ispitivanja su udruženi i provedena je jedna analiza.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost – promjena normaliziranog „off" razdoblja (od početne do krajnje točke ispitivanja) prema podacima iz Dnevnika Parkinsonove bolesti na temelju prijenosa posljednje opažene vrijednosti – pokazao je statistički značajnu srednju vrijednost razlike izračunate metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS) u korist skupine liječene lijekom Duodopa (Tablica 6).

Rezultati primarnih ishoda podržani su MMRM (engl. *Mixed Model Repeated Measures*) analizom koja ispituje promjene od početne točke ispitivanja do svake sljedeće posjete nakon početne točke u ispitivanju. Ta analiza „off" razdoblja pokazala je statistički značajno poboljšanje skupine liječene lijekom Duodopa u odnosu na skupinu liječenu oralnom levodopom/karbidopom u 4. tjednu te se to poboljšanje pokazalo statistički značajnim u 8., 10. i 12. tjednu.

Temeljeno na podacima iz Dnevnika Parkinsonove bolesti navedena je promjena u „off" razdoblju bila povezana sa statistički značajnom LS srednjom vrijednosti razlike od početne točke u prosječnom dnevnom normaliziranom „on" razdoblju bez diskinezije koja uzrokuje poteškoće između skupine liječene intestinalnim gelom Duodopa i aktivne kontrolne skupine. Vrijednosti u početnoj točki prikupljene su tri dana prije randomizacije i nakon 28 dana standardizacije oralne terapije.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Tablica 6. Promjena „off" razdoblja i „on" razdoblja bez diskinezije koja uzrokuje poteškoće od početne do krajnje točke ispitivanja

Liječena skupina	N	Srednja vrijednost u početnoj točki ispitivanja (SD) (sati)	Krajnja točka ispitivanja (SD) (sati)	LS srednja vrijednost (SE) promjene (sati)	LS srednja vrijednost (SE) razlike (sati)	*P*-vrijednost
Primarna mjera ishoda: „off" razdoblje						
Aktivna kontrolna skupina[a]	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
Duodopa intestinalni gel	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
Ključna sekundarna mjera ishoda: „on" razdoblje bez diskinezije koja uzrokuje poteškoće						
Aktivna kontrolna skupina	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Duodopa intestinalni gel	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059

SD = standardna devijacija; SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška
[a.] Aktivna kontrola, oralne levodopa/karbidopa 100/25 mg tablete (Sinemet tablete s dodatnom enkapsulacijom)

Analize drugih sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost u skladu s hijerarhijskom procedurom testiranja pokazale su statistički značajne rezultate za lijek Duodopa intestinalni gel u usporedbi sa skupinom koja je uzimala oralnu levodopu/karbidopu za sažetak indeksa Upitnika o Parkinsonovoj bolesti (engl. *Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) Summary Index*) (indeks kvalitete života povezane s Parkinsonovom bolešću [engl. *index Parkinson's disease-related quality of life*]), ocjenu CGI-I (engl. *Clinical Global Impression- Improvement*) i ocjenu dijela II (svakodnevne aktivnosti, engl. *Activities of Daily Living*) UPDRS ljestvice (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*). Sažetak PDQ-39 indeksa u dvanaestom tjednu pokazao je pad vrijednosti za 10,9 bodova od početka ispitivanja do 12. tjedna u skupini liječenoj Duodopa intestinalnim gelom. Druge sekundarne mjere ishoda, ocjena dijela III UPDRS ljestvice, sažetak EQ-5D indeksa (engl. *EuroQol 5-dimensions Questionnaire Summary Index*) i ukupan rezultat ZBI (engl. *Zarit Burden Intervju*), nisu postigli statističku značajnost na temelju hijerarhijske procedure testiranja.

Kako bi se ocijenila dugoročna sigurnost i podnošljivost lijeka Duodopa, provedeno je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III s jednom skupinom u trajanju od 12 mjeseci, koje je obuhvatilo 354 bolesnika. Ispitivana populacija bili su bolesnici kod kojih postoji terapijski odgovor na levodopu s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću i motoričkim fluktuacijama unatoč optimiziranom liječenju dostupnim lijekovima za Parkinsonovu bolest. Prosječno dnevno normalizirano trajanje „off" razdoblja promijenilo se za -4,44 sata od početne do krajnje točke ispitivanja (6,77 sati u početnoj točki i 2,32 sata u krajnjoj točki ispitivanja) s odgovarajućim povećanjem od 4,8 sati u „on" razdoblju bez diskinezije.

Kako bi se ocijenio učinak Duodopa intestinalnog gela na diskineziju u usporedbi s optimiziranim medicinskim liječenjem, provedeno je otvoreno, randomizirano, multicentrično ispitivanje faze III u trajanju od 12 tjedana koje je obuhvatilo 61 bolesnika. Ispitivana populacija bili su bolesnici kod kojih postoji terapijski odgovor na levodopu s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću i motoričkim fluktuacijama koje nisu odgovarajuće kontrolirane optimiziranim medicinskim liječenjem te s početnim ukupnim rezultatom prema UDysRS ljestvici (engl. *Unified Dyskinesia Rating Scale*) ≥ 30. Promjena u ukupnom rezultatu prema UDysRS ljestvici (primarna mjera ishoda za djelotvornost) od početka ispitivanja do 12. tjedna pokazala je statistički značajnu LS srednju vrijednost razlike (-15,05; $P < 0,0001$) u korist skupine liječene lijekom Duodopa u usporedbi sa skupinom koja je primala optimizirano medicinsko liječenje. Analiza sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost pomoću postupka testiranja s fiksnim redoslijedom (engl. *fixed sequence testing procedure*) pokazala je statistički značajne rezultate u korist lijeka Duodopa u usporedbi s optimiziranim medicinskim liječenjem za „on" razdoblje bez diskinezije koja uzrokuje poteškoće mjereno prema Dnevniku

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

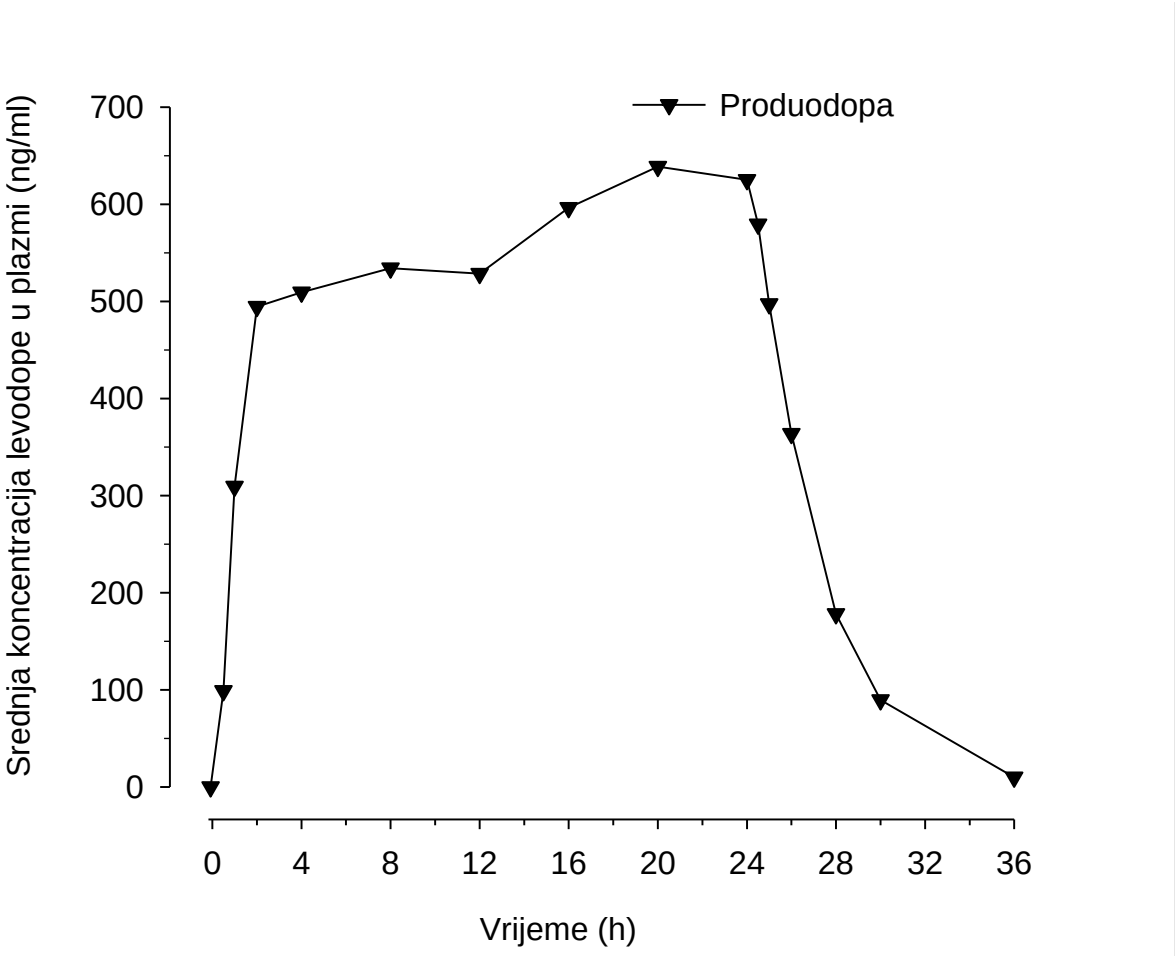
Parkinsonove bolesti, za sažetak indeksa Upitnika o Parkinsonovoj bolesti-8 (engl. *Parkinson's Disease Questionnaire-8,* PDQ-8), ocjenu CGI-C (engl. *Clinical Global Impression Change*), ocjenu dijela II UPDRS ljestvice i za „off" razdoblje mjereno prema Dnevniku Parkinsonove bolesti. Ocjena dijela III UPDRS ljestvice nije postigla statističku značajnost.

Ispitivanja s lijekom Produodopa

Produodopa je prolijek koji je kombinacija levodopa fosfata i karbidopa fosfata (omjer 20:1) u otopini za kontinuiranu supkutanu infuziju 24 sata/dan. Supkutana primjena lijeka Produodopa i intestinalna primjena lijeka Duodopa imaju usporedive vrijednosti C_{maks} i parametre AUC-a, što ukazuje na usporediv profil djelotvornosti. Ispitivanje je pokazalo stabilnu izloženost levodopi s vrijednostima fluktuacije od 0,262 za lijek Produodopa te 0,404 za lijek Duodopa.

Nakon primjene lijeka Produodopa u zdravih dobrovoljaca, dinamička ravnoteža levodope postiže se brzo, obično unutar 2 sata, i održava tijekom trajanja infuzije. Slika 1 u nastavku prikazuje izloženost levodopi nakon 24-satne primjene lijeka Produodopa.

Slika 1. Prosječna izloženost levodopi nakon 24-satne infuzije lijeka Produodopa



Rezultati dodatnog ispitivanja farmakokinetičke usporedivosti pokazale su da je izloženost levodopi pri liječenju lijekovima Produodopa i Duodopa usporediva u slučaju primjene tijekom 24-satnog razdoblja.

Kako bi se procijenio učinak lijeka Produodopa u bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću, provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze III s dvostrukim placebom u trajanju od 12 tjedana. Ukupno 145 bolesnika randomizirano je u omjeru 1:1, pri čemu je 141 bolesnik primao lijek Produodopa u obliku kontinuirane 24-satne supkutane infuzije plus peroralne kapsule placeba (N = 74) ili kontinuiranu

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

24-satnu supkutanu infuziju otopine placeba plus peroralne tablete s enkapsuliranom karbidopom-levodopom s trenutnim oslobađanjem (N = 67).

Ispitivana populacija bili su bolesnici s Parkinsonovom bolešću koja reagira na levodopu, a u kojih motoričke fluktuacije nisu bile odgovarajuće kontrolirane lijekovima koje su uzimali i u kojih je, na temelju Dnevnika Parkinsonove bolesti, "off" razdoblje trajalo najmanje 2,5 sati na dan.

Lijek Produodopa dokazao je statistički značajno poboljšanje u 12. tjednu u odnosu na početno stanje u trajanju razdoblja s terapijskim učinkom („on" stanje) bez problematične diskinezije i „off" razdoblja u odnosu na skupinu koja je peroralno uzimala karbidopu-levodopu s trenutnim oslobađanjem (tablica 7). Ostale sekundarne mjere ishoda, iskustva s motorikom u svakodnevnom životu, jutarnja akinezija, spavanje i pokazatelji kvalitete života nisu dosegnuli statističku značajnost na temelju postupka hijerarhijskog testiranja.

Tablica 7. Promjena primarne i ključne sekundarne mjere od početka do krajnje točke ispitivanja

Liječena skupina	**N**	**Srednja vrijednost u početnoj točki ispitivanja (SD)**	**Promjena srednje vrijednosti od početne do krajnje točke ispitivanja (SD)**	**LS srednja vrijednost promjene**	**LS srednja vrijednost razlike**	***P*-vrijednost (95%-tni interval pouzdanosti)**
Primarna mjera						
„On" vrijeme bez problematične diskinezije (sati)[a]						
Peroralna karbidopa-levodopa s trenutnim oslobađanjem[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)
Sekundarna mjera						
„Off" vrijeme (sati)[a]						
Peroralna karbidopa-levodopa s trenutnim oslobađanjem[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 = standardna devijacija
[a] Dobiveno na temelju Dnevnika Parkinsonovo bolesti.
[b] Peroralne tablete karbidopa-levodopa s trenutnim oslobađanjem.

Ispitivanje je završilo ukupno 110 bolesnika. Tijekom dvostruko slijepog razdoblja liječenja, 7,5% (N = 5) bolesnika iz skupine liječene karbidopom-levodopom s trenutnim oslobađanjem i 35,1% (N = 26) iz skupine koja primala lijek Produodopa prekinulo je ispitivanje prije vremena. Najčešći razlog za prestanak sudjelovanja u skupini Produodopa bili su štetni događaji 18,9% (N = 14). Od 74 bolesnika u skupini Produodopa, jedan je bio isključen iz analize jer njegovi podaci s početka ispitivanja nisu bili valjani za izradu modela djelotvornosti (N = 73 u tablici 7).

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Provedena je i analiza osjetljivosti na temelju referentnih vrijednosti (engl. *jump to reference*, J2R) kako bi se procijenili rezultati analize uz konzervativniju pretpostavku. Rezultati analize osjetljivosti na temelju referentnih vrijednosti podudarali su se s rezultatima primarne analize.

Provedeno je otvoreno ispitivanje faze III sa samo jednom skupinom kako bi se procijenila sigurnost i podnošljivost 24-satne dnevne izloženosti kontinuiranoj supkutanoj infuziji lijeka Produodopa tijekom 52 tjedna u 244 ispitanika. Ispitivana populacija bili su bolesnici s Parkinsonovom bolešću kod kojih postoji terapijski odgovor na levodopu, u kojih motorički simptomi nisu adekvatno kontrolirani postojećom terapijom, a koji su doživljavali minimalno 2,5 sata „off" razdoblja dnevno na temelju Dnevnika Parkinsonove bolesti (PD). Ispitivanje je završilo ukupno 137 bolesnika. Najčešći razlozi prestanka sudjelovanja bili su štetni događaji (26%) i povlačenje pristanka (16%). Štetni događaji zabilježeni u ≥ 10% ispitanika bili su događaji na mjestu infuzije, halucinacije, pad, tjeskoba i omaglica. Najčešći štetni događaji povezani s lijekom Produodopa bili su događaji na mjestu infuzije koji nisu bili ozbiljni nego blagi ili umjerene težine i koji su se povukli. Sažetak sigurnosnog profila lijeka Produodopa iz ovog ispitivanja opisan je u dijelu 4.8 (vidjeti dio 4.8 Nuspojave).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost lijeka Produodopa u bolesnika mlađih od 18 godina starosti nije ustanovljena te se primjena tog lijeka u bolesnika ispod 18 godina starosti ne preporučuje.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lijek Produodopa primjenjuje se izravno u potkožno područje te se brzo apsorbira i pretvara u levodopu i karbidopu. U ispitivanju faze I provedenom na zdravim dobrovoljcima, levodopa i karbidopa mogle su se otkriti u plazmi unutar 30 minuta na prvoj točki farmakokinetičkog prikupljanja. U većine ispitanika dinamička ravnoteža postignuta je unutar 2 sata ako je primijenjena udarna doza lijeka Produodopa nakon koje je slijedila kontinuirana infuzija.

Kako bi se ustanovila apsorpcija lijeka Produodopa na različitim potkožnim lokacijama zdravi su dobrovoljci primili lijek Produodopa u abdomen, nadlakticu i bedro primjenom 3-smjernog ukriženog ustroja. Analiza farmakokinetike u ovom ispitivanju pokazala je da je izlaganje levodopi i karbidopi na sva tri mjesta gotovo identično, što navodi na zaključak da je apsorpcija lijeka Produodopa na različitim supkutanim lokacijama slična.

Produodopa zaobilazi crijeva, tako da hrana ne mijenja apsorpciju levodope/karbidope ni izloženost tim tvarima.

Distribucija

Volumen distribucije levodope umjereno je malen. Omjer raspodjele vezivanja levodope na eritrocite odnosno plazmu približno je 1. Levodopa se u zanemarivoj mjeri veže na proteine plazme (< 10%). Levodopa se u mozak prenosi mehanizmom nosača za velike neutralne aminokiseline.

Približno 36% karbidope veže se za proteine plazme. Karbidopa ne prolazi krvno-moždanu barijeru.

I foslevodopa i foskarbidopa u maloj se mjeri vežu za proteine plazme (24% – 26%).

Biotransformacija i eliminacija

Alkalne fosfataze brzo pretvaraju prolijekove foslevodopa i foskarbidopa u levodopu i karbidopu. Levodopa se većinom metabolizira pomoću enzima dekarboksilaza aromatskih aminokiselina (AAAD) i COMT. Drugi putevi metaboliziranja su transaminacija i oksidacija. Dekarboksilacija levodope u dopamin putem AAAD-a glavni je enzimski put ako se istodobno ne primjenjuje enzimski inhibitor.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

O-metilacijom levodope putem COMT-a nastaje 3-O-metildopa. Kad se primjenjuje s karbidopom, eliminacijski poluvijek levodope iznosi približno 1,5 sat.

Karbidopa se metabolizira na dva glavna metabolita (α-metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropionatnu kiselinu i α-metil-3,4-dihidroksifenilpropionatnu kiselinu). Ta dva metabolita se primarno eliminiraju nepromijenjeni urinom ili kao glukuronidirani konjugati. Nepromijenjena karbidopa čini 30% ukupne urinarne ekskrecije. Poluvijek eliminacije karbidope iznosi otprilike 2 sata.

Posebne populacije

Lijek Produodopa namijenjen je primjeni u bolesnika s Parkinsonovom bolešću koji već peroralno primaju stabilnu dozu levodope, a doza lijeka Produodopa optimizira se nakon što počne liječenje bolesnika.

Starije osobe

Utjecaj dobi na farmakokinetiku levodope nakon infuzije lijeka Produodopa nije se izričito procjenjivao. Ispitivanja levodope upućuju na umjereno smanjenje klirensa levodope s povećanjem starosti.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Farmakokinetika lijeka Produodopa u osoba s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre nije ustanovljena.

Očekivano dnevno opterećenje fosforom u slučaju najviše predložene kliničke doze foslevodope/foskarbidope (6000/300 mg/dan foslevodope/foskarbidope) približno je 700 mg, što je značajno manje od gornje referentne granice prehrambenog unosa od 3000 mg/dan prema Nacionalnoj akademiji znanosti SAD-a (engl. *United States National Academy of Sciences)*, međutim, nema podataka o farmakokinetici i sigurnosti lijeka Produodopa u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *End Stage Renal Disease*) koji zahtijeva dijalizu. Stoga je potreban oprez kod bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti na dijalizi kojima je potrebno liječenje lijekom Produodopa zbog smanjene sposobnosti eliminacije fosfata putem bubrega.

Tjelesna težina

Utjecaj tjelesne težine na farmakokinetiku levodope nakon infuzije lijeka Produodopa nije se izričito procjenjivao. Prethodna su ispitivanja levodope pokazala da tjelesna težina povećava volumen distribucije te može smanjiti izloženost levodopi.

Spol ili rasa

Nakon primjene lijeka Produodopa izloženost karbidopi i levodopi u ispitanika iz Japana te ispitanika iz naroda Han u Kini bila je jednaka onoj u bijelaca.

Utjecaj spola na farmakokinetiku nakon infuzije lijeka Produodopa nije se izričito procjenjivao. Utjecaj spola na farmakokinetiku levodope procjenjivan je, te ispitivanja naznačuju da nema značajnih razlika u izloženosti levodopi povezanih sa spolom. Prema AUC-u, nakon primjene lijeka Produodopa te po uzimanju tjelesne težine u obzir izlaganje levodopi bilo je više u žena za približno 18%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti. Tijekom ispitivanja reproduktivne toksičnosti, i levodopa i kombinacija karbidope/levodope prouzročile su visceralne i koštane malformacije kod kunića.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Hidrazin je razgradni produkt foskarbidope. U ispitivanjima na životinjama hidrazin je pokazao značajnu sistemsku toksičnost, osobito pri izlaganju udisanjem. Ta su ispitivanja pokazala da je hidrazin hepatotoksičan, pokazuje toksične učinke na SŽS (iako takve pojave nisu opisane nakon peroralne primjene) te je genotoksičan i karcinogen (vidjeti također dio 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid 10 N (za prilagodbu pH)
kloridna kiselina, koncentrirana (za prilagodbu pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvoreno: 38 mjeseci.

Nakon otvaranja: upotrijebiti odmah. Nakon prijenosa iz bočice u štrcaljku lijek se mora upotrijebiti unutar 24 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite bočica od loma.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi do maksimalno 30 °C tijekom jednog perioda u trajanju do 28 dana. Nakon što je bočica bila čuvana na sobnoj temperaturi, ne vraćajte je u hladnjak. Zabilježite datum kada je lijek Produodopa prvi puta izvađen iz hladnjaka na za to predviđeno mjesto na kutiji.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Lijek prije infuzije treba postići sobnu temperaturu. Ako je prije uporabe bila u hladnjaku, bočicu treba izvaditi iz hladnjaka i ostaviti na sobnoj temperaturi podalje od izravne sunčeve svjetlosti tijekom 30 minuta. Ako je otopina bila u hladnjaku, lijek (u bočici ili štrcaljki) se ne smije zagrijavati ni na koji drugi način osim ostaviti da se zagrijava na sobnoj temperaturi. Na primjer, ne smije se zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ni u vrućoj vodi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ukupna količina od 10 ml u prozirnoj, bezbojnoj staklenoj bočici (staklo tipa I) sa sivim gumenim čepom, aluminijskom naboranom kapicom i tirkiznim plastičnim „flip-off“ poklopcem, kutija sa 7 bočica.

Sterilne, jednokratne komponente za infuziju (štrcaljka, komplet za infuziju i adapter za bočicu) prikladne za tu svrhu isporučuju se odvojeno.

Vyafuser pumpa isporučuje se odvojeno.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Bočice su samo za jednokratnu uporabu. Cjelokupan sadržaj bočice treba premjestiti u štrcaljku radi primjene. Ne razrjeđujte otopinu i ne punite štrcaljku bilo kakvom drugom otopinom. Bacite bočicu nakon premještanja lijeka u štrcaljku.

Otvorenu bočicu nemojte ponovno koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Bacite bočicu ako sadržaj nije upotrijebljen u 28-dnevnom periodu čuvanja na sobnoj temperaturi.

Bacite štrcaljku i sav neupotrijebljeni lijek u štrcaljki nakon što je lijek proveo 24 sata u štrcaljki. Ne upotrebljavajte lijek iz iste bočice ili iste štrcaljke dulje od 24 sata.

Pregled uputa za uporabu sadržan je u uputi o lijeku.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie d.o.o.
Strojarska cesta 20
10 000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-382772882

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. rujna 2022.
Datum posljednje obnove odobrenja:/

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. kolovoza 2026.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO